



⑫

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 92810594.9

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 211/26, A61K 31/445,  
C07D 401/06

⑭ Anmeldetag: 04.08.92

⑩ Priorität: 12.08.91 CH 2374/91

⑯ Erfinder: Schilling, Walter, Dr.  
im Muspenacker  
CH-4204 Himmelried (CH)  
Erfinder: Ofner, Silvio, Dr.  
Hauptstrasse 1  
CH-4142 Münchenstein (CH)  
Erfinder: Veenstra, Siem J., Dr.  
Laufenstrasse 29  
CH-4053 Basel (CH)

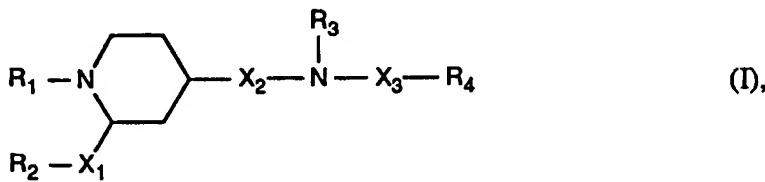
⑪ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
17.03.93 Patentblatt 93/11

⑫ Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE

⑰ Anmelder: CIBA-GEIGY AG  
Klybeckstrasse 141  
CH-4002 Basel (CH)

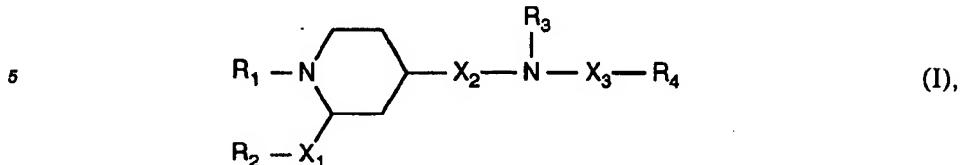
⑪ 1-Acylpiperidinverbindungen und ihre Verwendung als Substanz P Antagonisten.

⑫ 1-Acylpiperidinverbindung der Formel I



worin R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aralkyl-, Aryloxyalkyl-, Heteroaralkyl-, Aroyl-, Heteroaroyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Aralkanoyl-, Heteroarylalkanoyl-, Aralkoxycarbonyl- oder Arylcarbamoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet, R<sub>2</sub> Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Alkyl, Carbamoyl oder einen gegebenenfalls durch Carboxy oder verestertes oder amidiertes Carboxy substituierten Alkanoyl- oder Alkenoylrest steht, R<sub>4</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder gegebenenfalls partiell hydrierten Heteroarylrest bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Ethylen, eine direkte Bindung, eine gegebenenfalls katalisierte Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls veretherte Hydroxymethylengruppe darstellt, X<sub>2</sub> für Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> Carbonyl, Oxoniederalkylen, Oxo(aza)niederalkylen oder einen gegebenenfalls durch Phenyl, Hydroxymethyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder in höherer als der  $\alpha$ -Stellung durch Hydroxy substituierten Alkylenrest darstellt, und ihre Salze besitzen Substanz-P-antagonistische Eigenschaften und können als Arzneimittelwirkstoffe in Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, bei deren Entstehung Substanz P eine wesentliche Rolle spielt, verwendet werden.

## Die Erfindung betrifft neue 1-Acylpiperidinverbindungen der Formel I



10 worin R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aralkyl-, Aryloxyalkyl-, Heteroaralkyl-, Aroyl-, Heteroaroyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Aralkanoyl-, Heteroaryalkanoyl-, Aralkoxycarbonyl- oder Arylcarbamoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet, R<sub>2</sub> Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Alkyl, Carbamoyl oder einen gegebenenfalls durch Carboxy oder verestertes oder amidiertes Carboxy substituierten Alkanoyl- oder Alkenoylrest steht, R<sub>4</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder gegebenenfalls partiell hydrierten Heteroarylrest bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Ethylen, eine direkte Bindung, eine gegebenenfalls ketalisierte Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls veretherte Hydroxymethylengruppe darstellt, X<sub>2</sub> für Alkenyl, Carbonyl oder eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> Carbonyl, Oxoniederalkenyl, Oxo(aza)niederalkenyl oder einen gegebenenfalls durch Phenyl, Hydroxymethyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder in höherer als der  $\alpha$ -Stellung durch Hydroxy substituierten Alkenylrest darstellt, und ihre Salze, Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe.

Die genannten Aryl-, Aroyl-, Aralkanoyl-, Heteroaryl- und Heteroaroylreste können unsubstituiert oder, beispielsweise durch aromatisch gebundenes Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert, wie mono-, di- oder trisubstituiert, insbesondere mono- oder disubstituiert, sein. Aryl-, Aralkyl-, Aryloxyalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- und Aroylreste sind vorzugsweise in der angegebenen Weise mono- oder disubstituiert, wie 3-mono- oder 3,5-disubstituiert; Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heteroaralkanoyl- und Heteroaroylreste sind vorzugsweise unsubstituiert. Aralkyl ist beispielsweise im Phenyl- oder Naphthylteil gegebenenfalls substituiertes Phenyl- oder Diphenylniederalkyl.

30 Aryloxniederalkyl ist beispielsweise im Phenylteil gegebenenfalls substituiertes Phenoxylniederalkyl. Heteroaralkyl ist beispielsweise als Heteroarylrest 6-gliedriges monocyclisches oder aus einem 6-gliedrigen und einem 5- oder 6-gliedrigen Ring aufgebautes bicyclisches Azaheteroaryl aufweisendes Heteroaryl-niederalkyl.

35 Aroyl ist beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Benzoyl, wie Benzoyl, 3-Niederalkyl-, 3-Niederalkoxy-, 3-Halogen-, 3-Dimethylamino-, 3,5-Diniederalkyl, 3,5-Diniederalkoxy-, 3,5-Dihalogen- oder 3,5-Ditri fluor methylbenzoyl, oder in zweiter Linie gegebenenfalls substituiertes Naphthoyl, wie 1- oder 2-Naphthoyl.

40 Heteroaroyl ist beispielsweise 6-gliedriges monocyclisches oder aus einem 6-gliedrigen und einem 5- oder 6-gliedrigen Ring aufgebautes bicyclisches Azaheteroaryl, wie Pyridylcarbonyl oder Chinolinylcarbonyl.

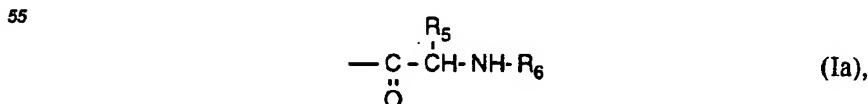
45 Cyloalkanoyl ist beispielsweise gegebenenfalls substituiertes 3- bis 8-, insbesondere 5-bis 7-gliedriges, Cycloalkylcarbonyl, wie Cyclohexylcarbonyl, 3-Niederalkyl-, 3-Niederalkoxy-, 3-Halogen-, 3-Dimethylamino-, 3,5-Diniederalkyl, 3,5-Diniederalkoxy-, 3,5-Dihalogen- oder 3,5-Ditri fluor methylcyclohexylcarbonyl.

Aralkanoyl bedeutet beispielsweise im Phenylteil gegebenenfalls substituiertes Phenyl- oder Diphenylniederalkanoyl.

50 Heteroarylkalanoyl ist beispielsweise als Heteroarylrest 6-gliedriges monocyclisches oder aus einem 6-gliedrigen und einem 5- oder 6-gliedrigen Ring aufgebautes bicyclisches Azaheteroaryl aufweisendes Heteroaryl-niederalkanoyl.

Arylcarbamoyl bedeutet beispielsweise unsubstituiertes oder im Phenylteil gegebenenfalls substituiertes N-Phenylcarbamoyl.

55 Acylreste von gegebenenfalls N-alkanoylierten  $\alpha$ -Aminosäuren leiten sich insbesondere von in der Natur als Peptidbausteinen vorkommenden, gegebenenfalls niederalkanoylierten, beispielsweise N-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoylierten, wie durch Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Pivaloyl substituierten,  $\alpha$ -Aminosäuren ab. Beispielsweise handelt es sich um Gruppen der Formel



worin  $R_6$  Wasserstoff, oder einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Mercapto, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Phenyl, Carboxy, Carbamoyl oder Ureido substituiertes Niederalkyl-, wie  $C_1$ - $C_4$ -Alkylrest, z.B. Methyl, Isopropyl, Isobutyl, Sekundärbutyl, Hydroxymethyl, Mercaptomethyl, 2-Methylmercaptopethyl, 3-Ureidopropyl, 4-Aminobutyl, Carboxymethyl, Carbamoylmethyl, 2-Carboxyethyl, 2-Carbamoylethyl, 5 Benzyl oder 4-Hydroxybenzyl, und  $R_6$  Niederalkanoyl, beispielsweise  $C_2$ - $C_7$ -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Pivaloyl, bedeutet. Es kann sich aber auch um die Acylgruppe einer heterocyclischen, als Peptidbaustein natürlich vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäure, wie Prolyl, Tryptophanyl oder Histidinyl, handeln.

Cycloalkyl ist beispielsweise 5- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, wie insbesondere Cyclohexyl oder in zweiter Linie Cyclopentyl oder Cycloheptyl.

10 Aryl ist beispielsweise Phenyl oder, insbesondere als  $R_4$ , Naphthyl.

Heteroaryl ist beispielsweise 6-gliedriges monocyclisches Azaheteroaryl, wie Pyridyl, oder, als  $R_4$  insbesondere aus einem gegebenenfalls partiell hydrierten 5- oder 6-gliedrigen Mono- oder Diaza- oder Oxaheteroarylrest sowie einem 6-gliedrigen Arylrest aufgebautes Heteroaryl, wie Benzofuranyl, z.B. Benzofuran-2-yl oder -3-yl, Indolyl, z.B. Indol-2-yl oder -3-yl, 2,3-Dihydroindolyl, z.B. 2,3-Dihydroindol-2-yl oder -3-yl, 15 Benzimidazolyl, z.B. Benzimidazol-2-yl, Chinolyl, z.B. Chlnolin-4-yl, oder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-4-yl.

Als Heteroarylrest 6-gliedriges monocyclisches oder aus einem 6-gliedrigen und einem 5- oder 6-gliedrigen Ring aufgebautes bicyclisches Azaheteroaryl aufweisendes Heteroarylniederalkanoyl ist beispielsweise entsprechendes Heteroaryl- $C_1$ - $C_4$ -alkanoyl, wie 2-Pyridyl- oder 4-Pyridylacetyl, 2,3,4,9-Tetrahydro- 1H-pyrido[3,4-b]indol-3-ylcarbonyl.

20 Alkyl ist insbesondere Niederalkyl; Alkylen insbesondere Niederalkylen.

Ketalisierte Carbonylgruppen sind beispielsweise mit einem aliphatischen Alkohol oder Dialkohol, wie mit einem Niederalkanol oder einem Niederalkandiol ketalisiert und bedeuten beispielsweise Diniederalkoxymethylen oder Niederalkylenoxymethylen.

Verethertes Hydroxymethylen ist insbesondere mit einem aliphatischen Alkohol, wie einem Niederalkanol, verethert und bedeutet beispielsweise Niederalkoxymethylen.

Gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy ist beispielsweise Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl oder N-mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl.

Gegebenenfalls durch Carboxy oder verestertes oder amidiertes Carboxy substituierte Alkanoyl- oder Alkenoylreste sind beispielsweise Niederalkanoyl, wie  $C_2$ - $C_7$ -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl oder 30 Pivaloyl, Carboxyniederalkanoyl, wie Carboxy- $C_3$ - $C_7$ -alkanoyl, wie Succinoyl, Glutaroyl oder Adipoyl, oder Carboxyniederalkenoyl, wie Carboxy- $C_3$ - $C_5$ -alkenoyl, wie Maleyl, Fumaroyl oder Tartroyl, in denen Carboxy auch verestert oder amidiert sein kann und beispielsweise Niederalkoxycarbonyl, wie  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy carbonyl, z.B. Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, Carbamoyl oder N-Mono- oder N,N-Di-Niederalkylcarbamoyl, wie N-Mono- oder N,N-Di- $C_1$ - $C_4$ -Alkylcarbamoyl, z.B. N-Methyl- oder N,N-Dimethylcarbamoyl, bedeutet.

35 In höherer als der  $\alpha$ -Stellung durch Hydroxy, substituiertes Niederalkylen ist beispielsweise in 2-Stellung zum N-Atom hydroxyliert.

Durch Hydroxymethyl oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Niederalkylen ist beispielsweise in 1-, 2- oder, sofern vorhanden, 3-Stellung zum N-Atom durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl oder Hydroxymethyl substituierte.

40 Vor- und nachstehend sind unter niederen Resten und Verbindungen beispielsweise solche zu verstehen, die bis und mit 7, vorzugsweise bis und mit 4, Kohlenstoffatome (C-Atome) aufweisen.

Niederalkyl ist beispielsweise  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl, vorzugsweise  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, wie insbesondere Methyl oder in zweiter Linie Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl, kann aber auch Isobutyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl oder eine Cs-Cr-Alkyl-, wie Pentyl-, Hexyl- oder Heptylgruppe sein.

45 Niederalkylen ist beispielsweise  $C_1$ - $C_7$ -Alkylen, vorzugsweise  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen, wie Methylen, Ethylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen oder 1,5-Pentylen.

Gegebenenfalls im Phenyl substituiertes Phenyl- oder Diphenylniederalkyl ist beispielsweise entsprechendes Phenyl- oder Diphenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, wie Benzyl, 2,4-Dichlorbenzyl, 3,5-Difluormethylbenzyl, 2-Phenylethyl oder 2,2-Diphenylethyl.

50 Im Phenylteil gegebenenfalls substituiertes Phenyl- oder Diphenylniederalkanoyl ist beispielsweise entsprechendes Phenyl- oder Diphenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkanoyl, wie 2,2-Diphenylacetyl oder 2,3-Diphenylpropionyl.

Gegebenenfalls im Phenyl substituiertes Phenoxylniederalkyl ist beispielsweise durch Halogen und/oder Triazolyl substituiertes Phenoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, wie 2-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-4-chlor-phenoxy]ethyl.

55 Als Heteroarylrest 6-gliedriges monocyclisches oder aus einem 6-gliedrigen und einem 5- oder 6-gliedrigen Ring aufgebautes bicyclisches Azaheteroaryl aufweisendes Heteroarylniederalkyl. ist beispielsweise Pyridyl- oder Chinolinyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, wie 4-Chinolinylmethyl.

Niederalkoxy ist beispielsweise  $C_1$ - $C_7$ -Alkoxy, vorzugsweise  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy oder Butyloxy, kann aber auch Isobutyloxy, Sekundärbutyloxy, Tertiärbutyloxy oder

eine Pentyloxy-, Hexyloxy- oder Heptyloxygruppe sein.

Halogen ist beispielsweise Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Fluor, ferner Brom.

Niederalkoxycarbonyl ist beispielsweise  $C_1$ - $C_7$ -Alkoxy carbonyl, vorzugsweise  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy carbonyl, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl, Isopropyloxycarbonyl oder Butyloxycarbonyl, kann aber auch Isobutyloxycarbonyl, Sekundärbutyloxycarbonyl, Tertiärbutyloxycarbonyl oder eine Pentyloxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl- oder Heptyloxycarbonylgruppe sein.

N-Niederalkylcarbamoyl ist beispielsweise  $N$ - $C_1$ - $C_7$ -Alkylcarbamoyl, vorzugsweise  $N$ - $C_1$ - $C_4$ -Alkylcarbamoyl, wie Methylcarbamoyl, Ethylcarbamoyl, Propylcarbamoyl, Isopropylcarbamoyl oder Butylcarbamoyl, kann aber auch Isobutylcarbamoyl, Sekundärbutylcarbamoyl, Tertiärbutylcarbamoyl oder eine Pentylcarbamoyl-, Hexylcarbamoyl- oder Heptylcarbamoylgruppe sein.

$N,N$ -Diniederalkylcarbamoyl ist beispielsweise  $N,N$ - $Di-C_1$ - $C_7$ -alkylcarbamoyl, vorzugsweise  $N,N$ - $Di-C_1$ - $C_4$ -alkylcarbamoyl, wie  $N,N$ -Dimethylcarbamoyl,  $N,N$ -Diethylcarbamoyl,  $N$ -Ethyl- $N$ -methyl-carbamoyl,  $N,N$ -Dipropylcarbamoyl,  $N$ -Methyl- $N$ -propyl-carbamoyl,  $N$ -Isopropyl- $N$ -methyl-carbamoyl oder  $N$ -Butyl- $N$ -methyl-carbamoyl, kann aber auch  $N$ -Isobutyl- $N$ -methyl-carbamoyl,  $N$ -Methyl- $N$ -sekundärbutyl-carbamoyl,  $N$ -Methyl- $N$ -tertiärbutyl-carbamoyl oder eine  $N$ -Methyl- $N$ -pentyl-carbamoyl-,  $N$ -Hexyl- $N$ -methyl-carbamoyl- oder  $N$ -Heptyl- $N$ -methyl-carbamoylgruppe sein.

In höherer als der  $\alpha$ -Stellung und in niedrigerer als der  $\omega$ -Stellung durch Hydroxy substituiertes Niederalkylen ist beispielsweise 1,3- (2-Hydroxy)propylen, 1,4-(2-Hydroxy)butylen, 1,4-(3-Hydroxy)butylen, 1,5-(2-Hydroxy)pentylen, 1,5-(3-Hydroxy)pentylen oder 1,5-(4-Hydroxy)pentylen.

Durch Carboxy substituiertes Niederalkylen ist beispielsweise Carboxymethylen, 1- oder 2-Carboxyethylen, 1,3-(2-Carboxy)propylen, 1,4-(2-Carboxy)butylen, 1,4-(3-Carboxy)butylen, 1,5-(2-Carboxy)pentylen, 1,5-(3-Carboxy)pentylen oder 1,5-(4-Carboxy)pentylen.

Durch Niederalkoxycarbonyl substituiertes Niederalkylen ist beispielsweise Niederalkoxycarbonylmethylen, 1- oder 2-Niederalkoxycarbonylethylen, 1,3-(2-Niederalkoxycarbonyl)propylen, 1,4-(2-Niederalkoxycarbonyl)butylen, 1,4-(3-Niederalkoxycarbonyl)butylen, 1,5-(2-Niederalkoxycarbonyl)pentylen, 1,5-(3-Niederalkoxycarbonyl)pentylen oder 1,5-(4-Niederalkoxycarbonyl)pentylen, wobei Niederalkoxycarbonyl jeweils beispielsweise  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy carbonyl, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl oder Butyloxycarbonyl, bedeutet.

Durch Carbamoyl, N-mono- oder  $N,N$ -Diniederalkylcarbamoyl substituiertes Niederalkylen ist insbesondere durch Carbamoyl substituiert und bedeutet beispielsweise Carbamoylmethylen, 1- oder 2-Carbamoylethylen, 1,3-(2-Carbamoyl)propylen, 1,4-(2-Carbamoyl)butylen, 1,4-(3-Carbamoyl)butylen, 1,5-(2-Carbamoyl)pentylen, 1,5-(3-Carbamoyl)pentylen oder 1,5-(4-Carbamoyl)pentylen.

Durch Hydroxymethyl substituiertes Niederalkylen ist beispielsweise 2-Hydroxyethyliden, 2,3-(1-Hydroxy)propylen, 1,3-(2-Hydroxymethyl)propylen, 2,4-(1-Hydroxy)butylen, 1,4-(2-Hydroxymethyl)butylen, 1,4-(3-Hydroxymethyl)butylen, 1,5-(2-Hydroxymethyl)pentylen, 1,5-(3-Hydroxymethyl)pentylen oder 1,5-(4-Hydroxymethyl)pentylen.

Niederalkoxymethylen ist beispielsweise  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxymethylen, wie Methoxymethylen, Ethoxymethylen, Propyloxymethylen oder Butyloxymethylen.

Diniederalkoxymethylen ist beispielsweise  $Di-C_1$ - $C_4$ -alkoxymethylen, wie Dimethoxymethylen, Diethoxymethylen, Dipropyloxymethylen oder Dilutyloxymethylen.

Niederalkylenoxymethylen ist beispielsweise 5- bis 8-gliedriges, insbesondere 5- oder 6-gliedriges 1,3-Dioxacycloalk-2-yl, wie 1,3-Dioxacyclobut-2-yl, 1,3-Dioxacyclopent-2-yl (1,3-Dioxolan-2-yl), 1,3-Dioxacyclohex-2-yl (1,3-Dioxan-2-yl) oder 1,3-Dioxacyclohept-2-yl.

Die Verbindungen der Formel I weisen basischen oder, sofern  $R_3$  und/oder  $X_3$  durch Carboxy substituiert ist, amphoteren Charakter und können dementsprechend Säureadditionssalze und gegebenenfalls innere Salze bilden.

Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I sind beispielsweise deren pharmazeutisch verwendbare Salze mit geeigneten Mineralsäuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hydrogensulfate oder Phosphate, oder Salze mit geeigneten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren oder N-substituierten Sulfaminsäuren, z.B. Methansulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate oder N-Cyclohexylsulfonate (Cyclamate).

Zur Isolierung oder Reinigung können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze Verwendung finden. Zur therapeutischen Anwendung gelangen nur die pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Salze, die deshalb bevorzugt sind.

Die erfindungsgemäss bereitgestellten Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere zeigen sie eine ausgeprägte antagonistische Wirkung gegen Substanz P und weisen das für Substanz-P-Antagonisten typische Eigenschaftsspektrum auf. So wird durch die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze *in vitro* die Bindung von  $^3$ H-Substanz-P an der Rinder-Retina

im Radiorezeptor-Assay nach H. Bittiger, Ciba Foundation Symposium 91, 196-199 (1982) in Konzentrationen ab etwa 10  $\mu$ Mol/L vollständig gehemmt. *In vivo* hemmen sie ab einer Dosis von etwa 0.01 mg/kg i.v. die durch Substanz-P bewirkte Gefässerweiterung am Meerschweinchenohr, gemessen in Anlehnung an die Versuchsanordnung von Andrews und Helme, Regui. Pept. 25, 267-275 (1989) sowie ab einer Dosis von etwa 1.0 mg/kg i.v. in Anlehnung an die Versuchsanordnung von Lundberg et al, Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 80, 1120-1124 vagal induzierte Bronchospasmen des Meerschweinchens, woraus sich ihre Eignung für die Behandlung von Asthma ergibt. Ihre Verwendbarkeit für die Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems ergibt sich beispielsweise aus ihrer Hemmwirkung auf durch *icv*-applizierten Substanz-P-methylester induzierte Verhaltensänderung der Rennmaus (gerbil) nach A. Vassout et al., Meeting on Substance P, Worcester, Mass (1990) mit einer ED<sub>50</sub> ab etwa 10 mg/kg s.c., ab etwa 30 mg/kg i.p. und ab etwa 100 mg/kg p.o.

Substanz P ist ein natürlich vorkommendes Undekapeptid der Tachykininfamilie. Es wird in Säugetierorganismus erzeugt und wirkt pharmakologisch als Neuropeptid. Substanz P spielt eine wesentliche Rolle bei verschiedenen Erkrankungen, beispielsweise bei Schmerzzuständen, bei Migräne und bei einigen Störungen des Zentralnervensystems, wie bei Angstzuständen, Schizophrenie und Depressionen sowie bei bestimmten motorischen Störungen, wie bei morbus Parkinson, aber auch bei entzündlichen Erkrankungen, wie bei rheumatoider Arthritis, Iritis und Konjunktivitis, bei Erkrankungen der Atmungsorgane, wie bei Asthma und chronischer Bronchitis, bei Erkrankungen des Gastrointestinalsystems, wie bei ulcerativer Colitis und morbus Crohn, und bei Hypertension.

Es hat deshalb nicht an Versuchen gefehlt, Substanz-P-Antagonisten zu entwickeln. Bei einer Reihe der bislang bekannten Substanz-P-Antagonisten handelt es sich jedoch um peptidische Verbindungen, die metabolisch zu labil sind, um als Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden zu können.

Die erfindungsgemäss bereitgestellten Substanz-P-Antagonisten der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze sind demgegenüber metabolisch stabil und eignen sich dementsprechend vorzüglich zur therapeutischen Behandlung der genannten Erkrankungen.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> einen unsubstituierten oder im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Diphenyl-, Naphthyl- oder Fluorenylniederalkylrest, einen unsubstituierten oder im Phenylteil durch Halogen und/oder Triazolyl substituierten Phenoxylniederalkylrest, einen als Heteroarylrest 6-gliedriges monocyclisches oder aus einem 6-gliedrigen und einem 5- oder 6-gliedrigen Ring aufgebautes bicyclisches Azaheteroaryl aufweisenden Heteroarylrest, einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Diniederalkylamino, Halogen, Cyano und/oder Trifluormethyl substituierten Benzoyl-, Naphthoyl-, Fluorenyl- oder 3- bis 8-gliedrigen Cycloalkylcarbonylrest, einen unsubstituierten oder im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl- oder Diphenylniederalkanoylrest, einen als Heteroarylrest 6- gliedriges monocyclisches oder aus einem 6-gliedrigen und einem oder zwei 5- oder 6-gliedrigen Ring(en) aufgebautes bi- oder tricyclisches Azaheteroaryl aufweisenden Heteroarylrest, einen unsubstituierten oder im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl- oder N-Phenylcarbamoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten, in der Natur als Peptidbaustein vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet, R<sub>2</sub> 5- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch aromatisch gebundenes Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder 6-gliedrigen monocyclischen Azaheteroarylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Niederalkyl, Carbamoyl, Niederalkanoyl, Carboxyniederalkanoyl oder Carboxyniederalkenoyl, Niederalkoxycarbonylniederalkyl, Carbamoylniederalkanoyl, N-Mono- oder N,N-Di-Niederalkylcarbamoylniederalkanoyl, N-Cycloalkylcarbamoylniederalkanoyl oder N-Phenylcarbamoylniederalkanoyl steht, R<sub>4</sub> einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder Pyridylrest oder einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl C-substituierten und gegebenenfalls durch Niederalkanoyl N-substituierten, aus einem gegebenenfalls partiell hydrierten 5-oder 6-gliedrigen Mono- oder Diaza- oder Oxa-heteroarylrest sowie einem 6-gliedrigen Arylrest aufgebauten Heteroarylrest bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Ethylen, eine gegebenenfalls mit einem Niederalkanol oder einem Niederalkandiol katalisierte Carbonylgruppe, eine gegebenenfalls mit einem Niederalkanol veretherte Hydroxymethylengruppe oder eine direkte Bindung darstellt, X<sub>2</sub> für Carbonyl, Niederalkylen oder eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> Carbonyl, Oxoniederalkylen, Oxo(aza)niederalkylen oder einen unsubstituierten oder durch Phenyl oder in 1-, 2- oder, sofern vorhanden, 3-Stellung zum N-Atom durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl oder Hydroxymethyl substituierten Niederalkylenrest darstellt, und ihre Salze.

Die Erfindung betrifft vor allem Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> unsubstituiertes oder im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl- oder Diphenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Benzyl, 2,4-Dichlorbenzyl, 3,5-Ditri fluor methylbenzyl, 2-Phenylethyl oder 2,2-

Diphenylethyl, unsubstituiertes oder im Phenyl durch Halogen und/oder Triazolyl substituiertes Phenoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Pyridyl- oder Chinolinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie 4-Chinolinylmethyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Benzoyl, wie Benzoyl, 3-Niederalkyl-, 3-Niederalkoxy-, 3-Halogen-, 3-Dimethylamino-, 3,5-Diniederalkyl-, 3,5-Diniederalkoxy-, 3,5-Dihalogen- oder 3,5-Ditri fluor methylbenzoyl, oder in zweiter Linie unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Naphthoyl, wie 1- oder 2-Naphthoyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Pyridylcarbonyl oder Chinolinylcarbonyl unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes 5-bis 7-gliedriges Cycloalkylcarbonyl, wie

5 Cyclohexylcarbonyl, 3-Methyl-, 3-Methoxy-, 3-Chlor-, 3-Dimethylamino-, 3,5-Dimethyl-, 3,5-Dimethoxy-, 3,5-Dichlor- oder 3,5-Ditri fluor methylcyclohexylcarbonyl, unsubstituiertes oder im Phenyl durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl- oder Diphenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl, wie 2,2-Diphenylacetyl oder 2,3-Diphenylpropionyl, unsubstituiertes oder im Phenylteil gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes N-Phenylcarbamoyl oder eine Gruppe der Formel Ia

10

15



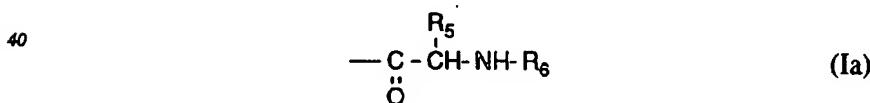
darstellt, in der R<sub>6</sub> Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Mercapto, Amino, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Phenyl, Carboxy, Carbamoyl oder Ureido substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und R<sub>6</sub> C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl bedeutet, R<sub>2</sub> 5- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder Pyridylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, Carbamoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl oder Carboxy-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenoyl steht, R<sub>4</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder unsubstituiertes Pyridyl, Benzofuranyl, Indolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Benzimidazolyl, Chinolyl oder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Hydroxymethylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy methylen, Carbonyl oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxymethylen oder eine direkte Bindung darstellt, X<sub>2</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> Carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen oder Hydroxymethyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen darstellt, und ihre Salze.

25

30

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, wie Methoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Benzoyl, Naphthoyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl, unsubstituiertes Pyridylcarbonyl oder Chinolinylcarbonyl oder eine Gruppe der Formel Ia

35



darstellt, in der R<sub>6</sub> Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Mercapto, Amino, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Phenyl, Carboxy, Carbamoyl oder Ureido substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, beispielsweise Methyl, Isopropyl, Isobutyl, Sekundärbutyl, Hydroxymethyl, Mercaptomethyl, 2-Methylmercaptoethyl, 3-Ureidopropyl, 4-Aminobutyl, Carboxymethyl, Carbamoylmethyl, 2-Carboxyethyl, 2-Carbamoyethyl, Benzyl oder 4-Hydroxybenzyl, und R<sub>6</sub> C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Pivaloyl, bedeutet, R<sub>2</sub> 5- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, insbesondere Cyclohexyl oder in zweiter Linie Cyclopentyl oder Cycloheptyl, oder einen unsubstituierten oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, wie Methoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder Pyridylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl, Isobutyl, Sekundärbutyl oder Tertiärbutyl, Carbamoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Pivaloyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl, wie Succinoyl, Glutaroyl oder Adipoyl, oder Carboxy-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkenoyl, wie Maleyl, Fumaroyl oder Tartroyl, steht, R<sub>4</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, wie Methoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder unsubstituiertes Pyridyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzimidazolyl oder Chinolyl bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Hydroxymethylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy methylen, wie Methoxymethylen, Ethoxymethylen, Propyloxymethylen oder Butyloxymethylen, Carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxymethylen, wie Dimethoxymethylen,

45

50

55

Diethoxymethylen, Dipropyloxymethylen oder Dibutyloxymethylen, oder eine direkte Bindung darstellt,  $X_2$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen, wie Methylen oder in zweiter Linie Ethylen oder 1,3-Propylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung steht und  $X_3$  Carbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylen, wie Methylen, Ethylen oder 1,3-Propylen, Carboxy- $C_1$ - $C_4$ -alkylen, wie 1,3-(2-Carboxy)propylen, 1,4-(2-Carboxy)butylen, 1,4-(3-Carboxy)butylen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy carbonyl- $C_1$ - $C_4$ -alkylen, wie 1,3-(2- $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy carbonyl)propylen, 1,4-(2- $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy carbonyl)butylen, 1,4-(3- $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy carbonyl)butylen, 1,5-(2- $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy carbonyl)pentyl, 1,5-(3- $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy carbonyl)pentyl oder 1,5-(4- $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy carbonyl)pentyl, wobei  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy carbonyl jeweils beispielsweise Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl oder Butoxycarbonyl, bedeutet, Carbamoyl- $C_1$ - $C_4$ -alkylen, wie 1,3-(2-Carbamoyl)propylen, 1,4-(2-Carbamoyl)butylen, 1,4-(3-Carbamoyl)butylen, 1,5-(2-Carbamoyl)pentyl, 1,5-(3-Carbamoyl)pentyl oder 1,5-(4-Carbamoyl)pentyl, oder Hydroxymethyl- $C_1$ - $C_4$ -alkylen, wie 1,3-(2-Hydroxymethyl)propylen, 1,4-(2-Hydroxymethyl)butylen, 1,4-(3-Hydroxymethyl)butylen, 1,5-(2-Hydroxymethyl)pentyl, 1,5-(3-Hydroxymethyl)pentyl oder 1,5-(4-Hydroxymethyl)pentyl, darstellt, und ihre Salze.

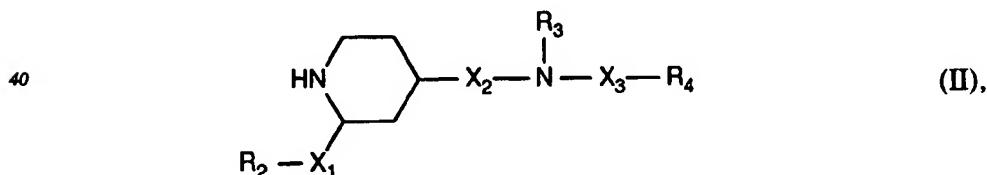
Die Erfindung betrifft vorzugsweise Verbindungen der Formel I, worin  $R_1$  unsubstituiertes oder durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, wie Methyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Benzoyl oder unsubstituiertes Naphthoyl oder Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkanoyl bedeutet,  $R_2$  unsubstituiertes oder durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, wie Methyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl darstellt,  $R_3$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl, Carbamoyl oder  $C_2$ - $C_7$ -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Pivaloyl, steht,  $R_4$  unsubstituiertes oder durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, wie Methyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl, Pyridyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzimidazolyl oder Chinolyl bedeutet,  $X_1$  Methylen, Hydroxymethylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung darstellt,  $X_2$  für eine direkte Bindung steht und  $X_3$   $C_1$ - $C_4$ -Alkylen, wie Methylen oder in zweiter Linie Ethylen oder 1,3-Propylen, darstellt, und ihre Salze.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie Verbindungen der Formel I, worin  $R_1$  unsubstituiertes oder durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, wie Methyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Benzoyl oder unsubstituiertes Naphthoyl bedeutet,  $R_2$  unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl darstellt,  $R_3$  für Wasserstoff steht,  $R_4$  unsubstituiertes Chinolyl bedeutet,  $X_1$  Methylen darstellt,  $X_2$  für eine direkte Bindung steht und  $X_3$   $C_1$ - $C_4$ -Alkylen, wie Methylen oder in zweiter Linie Ethylen oder 1,3-Propylen, darstellt, und ihre Salze.

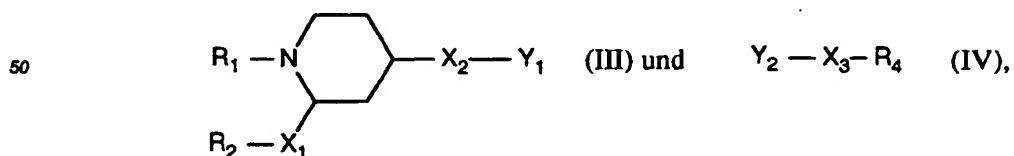
Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I und ihre Salze.

Die Erfindung betrifft ferner ein auf an sich bekannten Methoden beruhendes Verfahren zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen. Dieses ist dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in eine Verbindung der Formel II



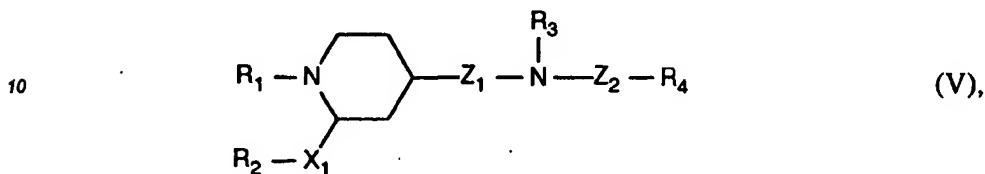
45 worin  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, den Rest  $R_1$  einführt oder  
b) Verbindungen der Formeln III und IV



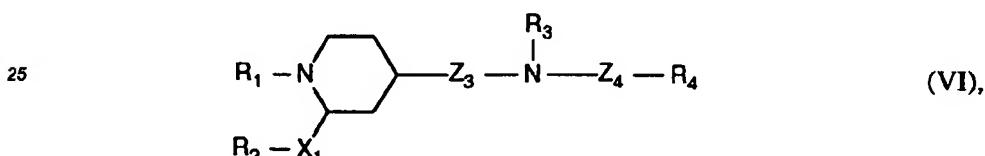
55 worin  $Y_1$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$  und  $Y_2$  Hydroxy, reaktionsfähig verestertes Hydroxy oder, sofern  $X_3$  für Carbonyl steht, veretheretes Hydroxy darstellt oder  $Y_1$  Hydroxy, reaktionsfähig verestertes Hydroxy oder, sofern  $X_2$  Carbonyl bedeutet, veretheretes Hydroxy und  $Y_2$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$  darstellt, wobei  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, oder deren Salze mit-

einander kondensiert oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste  $X_2$  und  $X_3$  Alkylen und der andere Alkylen, Carbonyl oder im Falle von  $X_2$  eine direkte Bindung bzw. im Falle von  $X_3$  einen gegebenenfalls durch Hydroxymethyl oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Alkylenrest darstellt, in einer Verbindung der Formel V

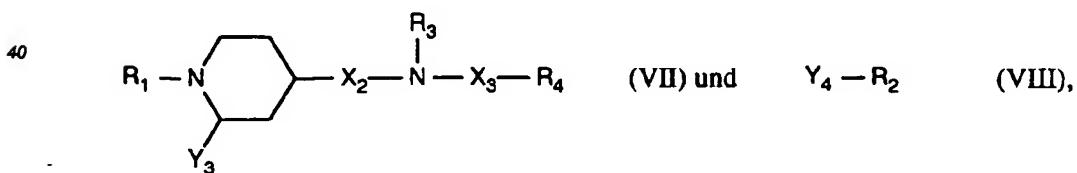


15 worin  $Z_1$  einen in  $\alpha$ -Stellung zur Gruppe  $-N(R_3)-$  durch Oxo oder Hydroxy substituierten Alkylenrest und  $Z_2$  Alkylen, Carbonyl oder einen gegebenenfalls durch Hydroxymethyl oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Alkylenrest bedeutet oder  $Z_1$  Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung und  $Z_2$  in  $\alpha$ -Stellung zur Gruppe  $-N(R_3)-$  durch Oxo oder Hydroxy substituierten Alkylenrest darstellt und  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, oder in einem Salz davon die Oxo- bzw. Hydroxygruppe in  $\alpha$ -Stellung zur Gruppe  $-N(R_3)-$  reduktiv durch Wasserstoff ersetzt bzw. in einer Verbindung der Formel VI



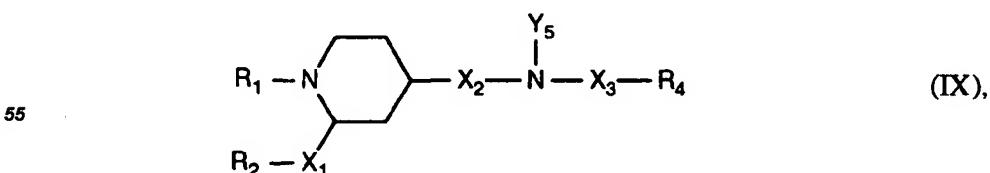
30 worin  $Z_3$  einen Rest der Formel  $-C(R_a)=C(R_b)-$  und  $Z_4$  Alkylen, Carbonyl oder einen gegebenenfalls durch Hydroxymethyl oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Alkylenrest bedeutet oder  $Z_3$  Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung und  $Z_4$  einen Rest der Formel  $-C(R_a)=C(R_b)-$  bedeutet, wobei  $R_a$  und  $R_b$  jeweils Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten, den Rest der Formel  $-C(R_a)=C(R_b)-$  durch Reduktion der Doppelbindung zu dem entsprechenden Rest  $-CH(R_a)-CH(R_b)-$  reduziert oder

35 d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $X_1$  eine Carbonyl- oder Hydroxymethylengruppe bedeutet, Verbindungen der Formeln VII und VIII



45 worin einer der Reste  $Y_3$  und  $Y_4$  Formyl oder eine gegebenenfalls anhydridisierte oder veresterte Carboxygruppe und der andere einen metallischen Rest darstellt und  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, miteinander kondensiert oder

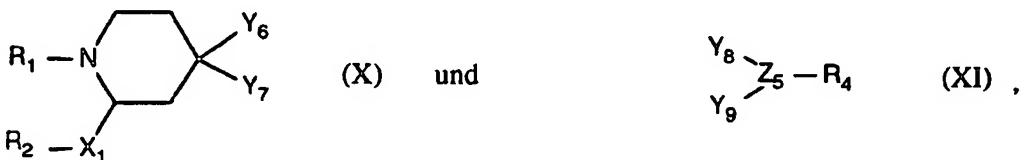
50 e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  für Wasserstoff steht, aus einer Verbindung der Formel IX



worin  $Y_6$  eine Aminoschutzgruppe bedeutet und  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, oder aus einem Salz davon die Gruppe  $Y_6$  abspaltet oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $X_3$  Alkylen bedeutet, Verbindungen der Formeln X und XI

5



10

worin  $Y_6$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$ ,  $Y_7$  Wasserstoff,  $Y_8$  und  $Y_9$  gemeinsam Oxo und  $Z_5$  einen  $X_2$  entsprechenden Alkanylidenrest bedeuten oder  $Y_8$  und  $Y_7$  gemeinsam Oxo,  $Y_8$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$ ,  $Y_9$  Wasserstoff und  $Z_5$  einen Rest  $X_3$  darstellt, unter reduzierenden Bedingungen miteinander kondensiert und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Isomerengemisch in die Komponenten auf trennt und das jeweils bevorzugte Isomere abtrennt und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder eine verfahrensgemäss erhältliches Salz in die entsprechende freie Verbindung überführt.

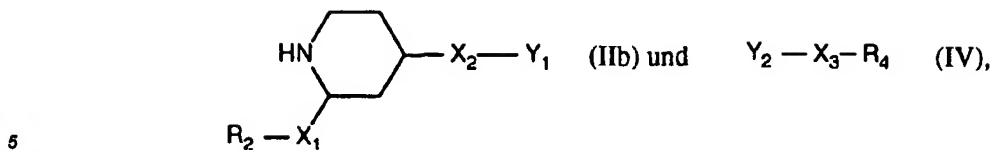
15 Die Durchführung der verfahrensgemässen Reaktionen sowie die Herstellung neuer Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte erfolgt in Analogie zur Reaktions- und Bildungsweise bekannter Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte. Dabei werden, auch wenn nachstehend nicht ausdrücklich erwähnt, die jeweils üblichen Hilfsmittel, wie Katalysatoren, Kondensations- sowie Solvolysemittel und/oder Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel, und Reaktions-, wie Temperatur- und Druckbedingungen, sowie gegebenenfalls Schutzgase verwendet.

20 Die Einführung des Restes  $R_1$  gemäss der Verfahrensvariante a) erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Umsetzung mit einem den Rest  $R_1$  einführenden Mittel, wie einem N-Acylierungsmittel der Formel  $R_1-Y_a$  (IIa1), worin  $R_1$  einen gegebenenfalls substituierten Aroyl-, Heteroaroyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Araalkanoyl-, Heteroarylalkanoyl- oder Arylcaramoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls N-alkanoylierten  $\alpha$ -Aminosäure und  $Y_a$  gegebenenfalls veretheretes Hydroxy, wie Hydroxy, Niederalkoxy oder gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, oder reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, wie Halogen, insbesondere Chlor, oder einen Rest der Formel  $-O-R_1$ , bedeutet, bzw. mit einem Aralkylierungs-, Aryloxyalkylierungs- oder Heteroarylalkylierungsmittel der Formel  $R_1-Y_b$  (IIa2), worin  $R_1$  einen gegebenenfalls substituierten Aralkyl-, Aryloxyalkyl-, Heteroaralkylrest und  $Y_b$  reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, wie Halogen, z.B. Chlor, Brom oder Jod, oder eine Sulfonyloxygruppe, wie eine Alkan- oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonyloxygruppe, z.B. Methan-, Ethan-, Benzol-, p-Toluol- oder p-Brombenzolsulfonyloxy, bedeutet, oder durch Umsetzung unter reduzierenden Bedingungen mit einer Verbindung der Formel  $R_1=O$  (IIa3), worin  $R_1$  einen gegebenenfalls substituierten Aralkyl-, Aryloxyalkyl-, Heteroaralkylrest bedeutet.

25 Erforderlichenfalls arbeitet man unter thermischer Zersetzung intermediär gebildeter Ammoniumsalze oder in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie eines wasserbindenden Mittels, oder basischen Kondensationsmittels, und in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels. So wird die Umsetzung mit Säuren der Formel IIa1 ( $Y=COOH$ ) vorzugsweise in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels, wie von N,N-Dicyclohexylcarbodiimid, oder unter thermischer Zersetzung des primär gebildeten Ammoniumsalzes vorgenommen, während die Umsetzung mit Säureanhydriden der Formel IIa1 ( $Y=$  Halogen oder  $-O-(C=O)-R_1$ ) und mit Verbindungen der Formel IIa2 vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie eines Alkalimetallhydroxides oder -carbonates, oder eines tertiären oder sterisch gehinderten sekundären organischen Amins, wie eines Triniederalkylamins, z.B. von Triethylamin oder Diisopropylamin, oder einer aromatischen Stickstoffbase, z.B. von Pyridin, durchgeführt wird.

30 Bei der Umsetzung mit Verbindungen der Formel IIa3 arbeitet man beispielsweise in Gegenwart von Wasserstoff und eines Hydrierungskatalysators, wie eines Platin- oder Palladiumkatalysators oder von Raney-Nickel, bzw. in Gegenwart eines Dileichtmetallhydrides, wie Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, vorzugsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittels, wie eines Niederalkanols, wie Methanol oder Ethanol, oder eines Diniederalkyl- oder Niederalkylenethers, wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran.

35 Die Ausgangsstoffe der Formel II können in üblicher Weise hergestellt werden, beispielsweise indem man Verbindungen der Formeln

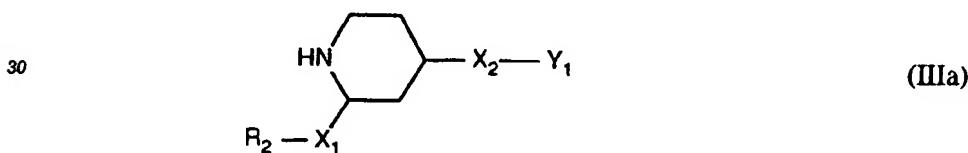


miteinander umsetzt, beispielsweise wie nachstehend unter der Verfahrensvariante b) beschrieben.

In Ausgangsstoffen der Formel III oder IV gemäss der Verfahrensvariante b) bedeutet reaktionsfähiges verestertes Hydroxy beispielsweise ein Halogen-, wie Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder, sofern  $X_3$  von Carbonyl verschieden ist, eine Sulfonyloxygruppe, z.B. Methansulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy, oder sofern  $X_3$  Carbonyl bedeutet, eine Gruppe der Formel  $-O-(C=O)-R_4$ . Verethertes Hydroxy bedeutet beispielsweise Niederalkoxy, wie Methoxy oder Ethoxy, oder gegebenenfalls substituiertes Phenyoxy.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formeln III und IV erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise unter thermischer Zersetzung intermedial gebildeter Ammoniumsalze oder in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie eines wasserbindenden Mittels, oder basischen Kondensationsmittels, und in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels. So wird die Umsetzung mit Säuren der Formel IV bzw. III ( $Y_2$  bzw.  $Y_1 = OH$ ) vorzugsweise in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels, wie von N,N-Dicyclohexylcarbodiimid, oder unter thermischer Zersetzung des primär gebildeten Ammoniumsalzes vorgenommen, während die Umsetzung mit reaktionsfähigen Estern der Formel IV bzw. III ( $Y_2$  bzw.  $Y_1 = \text{reaktionsfähiges verestertes Hydroxy}$ ) bzw. mit Säureanhydriden der Formel IV bzw. III ( $Y_2$  bzw.  $Y_1 = \text{anhydridisiertes Hydroxy}$ ) vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie eines Alkalimetallhydroxides oder -carbonates, oder eines tertiären oder sterisch gehinderten sekundären organischen Amins, wie eines Triniederalkylamins, z.B. von Triethylamin oder Dilsopropylamin, oder einer aromatischen Stickstoffbase, z.B. von Pyridin, durchgeführt wird.

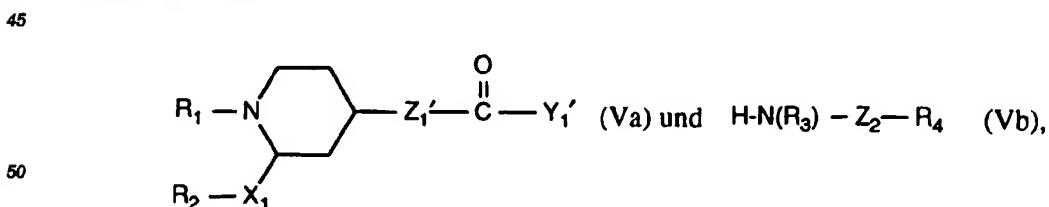
25 Die Ausgangsstoffe der Formel III können in üblicher Weise hergestellt werden, beispielsweise indem man in eine Verbindung der Formel IIIa



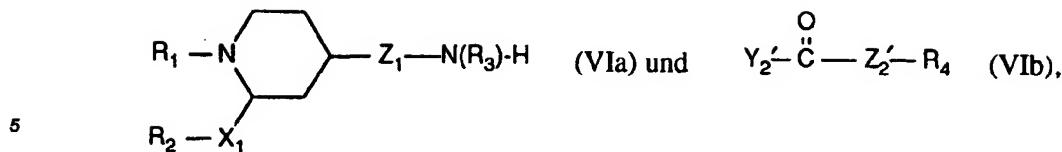
35 den Rest  $R_1$  einführt, beispielsweise wie vorstehend unter der Verfahrensvariante a) beschrieben.

Der reduktive Ersatz der Oxo- bzw. Hydroxygruppe in  $\alpha$ -Stellung zur Gruppe  $-N(R_3)-$  durch Wasserstoff bzw. die Reduktion der Doppelbindung in dem Rest der Formel  $-C(R_a)=C(R_b)-$  gemäss der Verfahrensvariante c) erfolgt beispielsweise durch katalytische Hydrierung, d.h. Behandlung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie eines Metalles oder einer Metallverbindung eines Metalles der Gruppe VIIb des Periodischen Systems, wie von Platin, Platinoxid, Palladium/Kohle oder von Raney-Nickel, oder durch Umsetzung mit einem Dileichtmetallhydrid, wie einem Alkalimetallborhydrid, z.B. mit Natriumcyanoborhydrid, oder durch Behandlung mit Ameisensäure.

40 Ausgangsstoffe der Formel V bzw. VI können beispielsweise durch Kondensation von Verbindungen der Formeln Va und Vb



55 worin  $Z_1'$  eine direkte Bindung oder einen um ein C-Atom verkürzten Rest  $X_2$  und  $Y_1'$  Wasserstoff, Niederalkyl oder freies, verethertes oder reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet und  $Z_2$  die angegebene Bedeutung hat, oder von Verbindungen der Formel VIa und VIb



worin  $Z_1$  die angegebene Bedeutung hat,  $Z_2'$  eine direkte Bindung oder einen um ein C-Atom verkürzten Rest  $X_3$  und  $Y_2'$  Wasserstoff, Niederalkyl oder freies, veretheretes oder reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, erhalten werden. Ist in Verbindungen der Formel Va  $Y_1'$  bzw. in Verbindungen der Formel Vb  $Y_2'$  Wasserstoff oder Niederalkyl, werden dabei unter milden Reaktionsbedingungen, insbesondere im basischen oder neutralen Milieu, die entsprechenden Verbindungen der Formel V und unter drastischen Reaktionsbedingungen, insbesondere im sauren Milieu, die entsprechenden Verbindungen der Formel VI gebildet. Im letztgenannten Fall werden dabei intermedial die entsprechenden Verbindungen der Formel V gebildet, aus denen dann durch Wasserabspaltung die entsprechenden Verbindungen der Formel VI gebildet werden. Ausgangsstoffe der Formeln V und VI können auch nebeneinander entstehen. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die Zwischenprodukte der Formel V bzw. VI in situ gebildet und ohne Isolierung zu den entsprechenden Verbindungen der Formel I reduziert, indem man die Kondensation von Ausgangsstoffen der Formeln Va und Vb bzw. VIa und VIb in Gegenwart eines der genannten Reduktionsmittel vornimmt.

20 In Ausgangsstoffen der Formel VII bzw. VIII für die Verfahrensvariante d) bedeutet gegebenenfalls anhydridisiertes oder verestertes Carboxy  $Y_3$  bzw.  $Y_4$  beispielsweise Halogenkarbonyl oder in Falle von  $Y_4$  eine Gruppe der Formel  $R_2-C(=O)-O$ - und ein metallischer Rest  $Y_3$  bzw.  $Y_4$  beispielsweise ein Alkalimetallatom oder eine Gruppe der Formel  $-M^{II}/2$  oder  $M^{II}-Hal$ , worin  $M^{II}$  ein Metallatom der Gruppe IIb des Periodischen Systems der Elemente, wie Mg oder Zn, bedeutet.

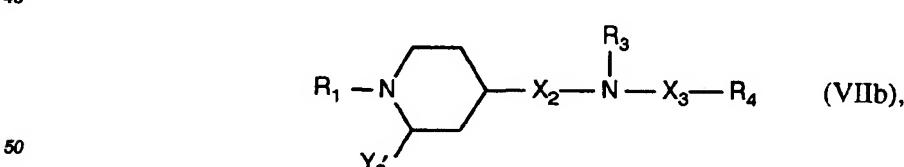
25 Die Umsetzung von Verbindungen der Formeln VII und VIII erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise in einem etherartigen Lösungsmittel, wie einem aliphatischen oder cycloaliphatischen Ether, z.B. in Diethylether, Methoxybutan, Dibutylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

30 Ausgangsstoffe der Formel VII, worin  $Y_3$  Formyl oder gegebenenfalls anhydridisiertes oder verestertes Carboxy bedeutet, werden beispielsweise hergestellt, indem man Verbindungen der Formeln VIIa und VIIIa



worin  $Y_1$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$  und  $Y_2$  Hydroxy, reaktionsfähiges verestertes Hydroxy oder, sofern  $X_3$  für Carbonyl steht, veretheretes oder anhydridisiertes Hydroxy darstellt oder  $Y_1$  Hydroxy, reaktionsfähig verestertes Hydroxy oder, sofern  $X_2$  Carbonyl bedeutet, veretheretes oder anhydridisiertes Hydroxy und  $Y_2$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$  darstellt, wobei  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, oder deren Salze miteinander kondensiert, beispielsweise wie unter der Verfahrensvariante b) angegeben.

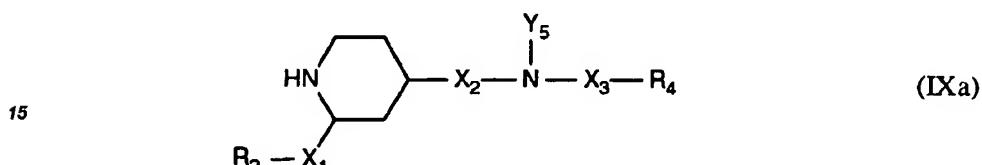
45 Ausgangsstoffe der Formeln VII bzw. VIII, worin  $Y_3$  bzw.  $Y_4$  einen metallischen Rest bedeutet, werden vorzugsweise in situ hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel VIIb



worin  $Y_3'$  ein Halogenatom, insbesondere Chlor, Brom oder Jod, bedeutet, mit einem Metall der Formel  $M^{II}$  umsetzt bzw. ausgehend von Verbindungen der Formel  $Y_4'-R_2$  (VIIIb), worin  $Y_4'$  Wasserstoff oder ein Halogenatom, insbesondere Chlor, Brom oder Jod, bedeutet, eine Verbindung der Formel VIIIb, worin  $Y_4'$  Wasserstoff ist mit einer metallorganischen Verbindung, beispielsweise einem Metalllderivat eines aliphatischen Kohlenwasserstoffes, z.B. mit Butyllithium, bzw. eine Verbindung der Formel VIIb, worin  $Y_4'$  ein Halogenatom bedeutet, mit einem Metall der Formel  $M^{II}$  umsetzt.

5 In Ausgangsstoffen der Formel IX gemäss der Verfahrensvariante e) ist die Aminoschutzgruppe  $Y_5$  beispielsweise eine gegebenenfalls halogenierte Niederalkanoylgruppe, wie Trifluoracetyl, oder eine von einem Halbester der Kohlensäure abgeleitete Acylgruppe, wie eine Niederalkoxycarbonyl- oder  $\alpha$ -Phenylniederalkoxycarbonylgruppe, z.B. Tertiärbutyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl, oder eine Silylgruppe, wie Triniederalkylsilyl, z.B. Trimethylsilyl. Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Säurebehandlung, oder ausgehend von Verbindungen IX, worin  $Y_5$  halogeniertes Niederalkanoyl, wie Trifluoracetyl, ist, durch reduktive Abspaltung, beispielsweise durch Behandeln mit einem Dileichtmetallhydrid, wie Natriumborhydrid, vorzugsweise in einem Niederalkanol, wie Methanol.

10 Die Ausgangsstoffe der Formel IX können beispielsweise in Analogie zur Verfahrensvariante a) hergestellt werden, wobei man von entsprechenden Verbindungen der Formel IXa

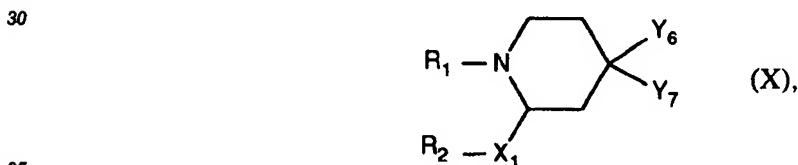


ausgeht.

20 20 Die Umsetzung von Verbindungen der Formeln X und XI gemäss der Verfahrensvariante f) erfolgt beispielsweise durch Wasserabspaltung, beispielsweise durch azeotrope Destillation, insbesondere mit Toluol, und anschliessende Reduktion mit Boran oder einem Dileichtmetallhydrid, wie einem Alkalimetallborhydrid, z.B. mit Natriumboranat oder Natriumcyanoborhydrid.

25 25 Ausgangsstoffe der Formel X, worin  $R_1$  eine der unter Formel I genannten Acylreste,  $X_1$  Hydroxymethylen darstellt und  $Y_6$  und  $Y_7$  gemeinsam für Oxo stehen, und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze weisen die gleichen pharmakologischen Eigenschaften und vergleichbare Wirkungsstärke auf wie die Endstoffe der Formel I.

Die Erfindung betrifft dementsprechend auch 1-Acylpiperidone der Formel X



worin  $R_1$  einen gegebenenfalls substituierten Aroyl-, Heteroaryl-, Cycloalkylcarbonyl-, Aralkanoyl-, Heteroarylalkanoyl-, Aralkoxycarbonyl- oder Arylcarbamoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet,  $R_2$  Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt,  $X_1$  Hydroxymethylen darstellt und  $Y_6$  und  $Y_7$  gemeinsam für Oxo stehen, und ihre Salze, Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel X, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe.

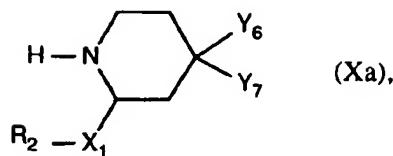
40 45 Dabei hat die Variable  $R_2$  vorzugsweise die für die Verbindungen der Formel I, vorzugsweise die vorstehend für besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I, angegebene Bedeutung.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie diejenigen Verbindungen der Formel X, worin  $R_1$  unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Benzoyl oder unsubstituiertes Naphthoyl bedeutet,  $R_2$  unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl darstellt,  $X_1$  Hydroxymethylen darstellt und  $Y_6$  und  $Y_7$  gemeinsam für Oxo stehen, und ihre Salze.

Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel X und ihre Salze.

50 55 Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel X, worin  $R_1$  und  $R_2$  die angegebenen Bedeutungen haben,  $X_1$  Hydroxymethylen darstellt und  $Y_6$  und  $Y_7$  gemeinsam für Oxo stehen, und ihre Salze werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt. Das erfindungsgemässen Verfahren zu ihrer Herstellung ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Xa

5



mit einem den Rest  $R_1$  einführendem Mittel kondensiert und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Isomerengemisch in die Komponenten auf trennt und das jeweils bevorzugte Isomere abtrennt und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder eine verfahrensgemäss erhältliches Salz in die entsprechende freie Verbindung überführt.

Als den Rest  $R_1$  einführende Mittel kommen beispielsweise Verbindungen der Formel  $R_1-Y_{10}$  (Xb) in Betracht, worin  $Y_{10}$  reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, wie Halogen oder eine Sulfonyloxygruppe, wie Benzol-, p-Toluol- oder Methansulfonyloxy, oder sofern  $R_1$  Aroyl-, Heteroaryl-, Cycloalkylcarbonyl-, Aralkanoyl-, Heteroarylalkanoyl-, Aralkoxycarbonyl- oder Arylcarbamoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet, verethertes Hydroxy, wie Niederalkoxy oder gegebenenfalls, beispielsweise durch Halogen und/oder Nitro, substituiertes Phenoxy, darstellt.

Die Umsetzung erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie eines Alkalimetallhydrogencarbonates, z.B. von Natriumhydrogencarbonat, vorzugsweise in einem wasserhaltigen Zweiphasensystem, z.B. in Methylenechlorid/Wasser.

Verbindungen der Formel Xa können ihrerseits hergestellt werden durch Umsetzung eines N-geschützten Piperidin-4-onkets, z.B. von 1-(Tertiärbutyloxycarbonyl)piperidin-4-on-ethylenketal, mit einem Aldehyd der Formel  $R_2-CH=O$  (Xc), beispielsweise in Gegenwart einer Metall-, wie Alkalimetallkohlenwasserstoffverbindung, vorzugsweise einer Niederalkyllithiumverbindung, z.B. von Sekundärbutyllithium, insbesondere in einem etherartigen Lösungsmittel, wie in Diethylether, bei -30° bis -80°C, z.B. bei -60° bis -75°C.

Verbindungen der Formel X, worin  $Y_6$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$  und  $Y_7$  Wasserstoff bedeutet, werden beispielsweise hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel  $R_2-X_1-Y$  (Xd), worin Y reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, wie Halogen, Niederalkansulfonyloxy oder gegebenenfalls substituiertes Benzolsulfonyloxy bedeutet, in Gegenwart eines Alkalimetallniederalkanolates, wie Natriummethanolat, in einem Niederalkanol, wie Methanol, oder in Gegenwart von Natriumamid in Toluol mit einem But-2-en-1,1-dicarbonsäureniederalkylester der Formel  $CH_2=CH-CH_2-CH(COOR)_2$  (Xe; R = Niederalkyl) kondensiert, das Reaktionsprodukt der Formel Xf

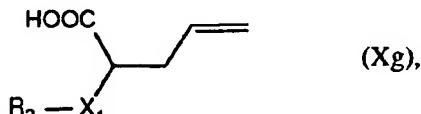
35

40



durch Behandlung mit einem Alkalimetallhydroxid, z.B. mit Kaliumhydroxid in wässrigem Methanol, verseift und decarboxyliert, die erhaltene Säure der Formel Xg

45



z.B. durch Behandeln mit einem Halogenierungsmittel, wie Oxalychlorid oder Thionylchlorid, und nachfolgende Umsetzung mit Ammoniak amidiert und anschliessend zum entsprechenden Amin der Formel Xh

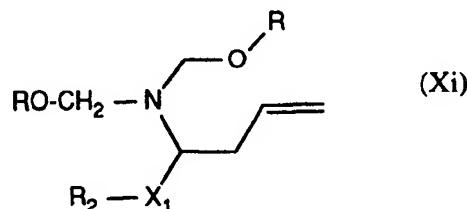
55



abbaut, dieses nach Schutz der Aminogruppe, beispielsweise durch Acylierung, mit einem Niederalkoxymethylhalid der Formel RO-CH<sub>2</sub>-Hal (Xi; R= Niederalkyl; Hal= Halogen), z.B. mit Chlordinmethylether in Gegenwart von Natriumhydroxid in Dichlormethan/Wasser, kondensiert, das Reaktionsprodukt der Formel Xi

5

10

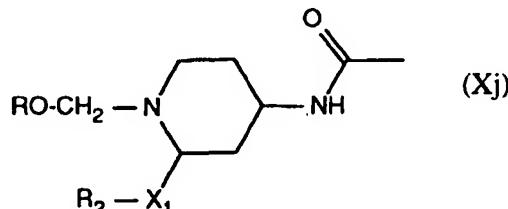


15

durch Säurebehandlung, beispielsweise Behandlung mit einer Lewissäure, wie Zinntrichlorid, Eisen-III-chlorid, Titantrichlorid, oder Protonensäure, wie Schwefelsäure, Chlorsulfinsäure, p-Toluolsulfinsäure oder Trifluormethylessigsäure oder -methansulfinsäure, in Acetonitril und erforderlichenfalls Acetanhydrid und einem weiteren Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Benzol oder Toluol, zur entsprechenden N-geschützten Verbindung der Formel Xj

20

25



30

cyclisiert, die Aminoschutzgruppe abspaltet, gewünschtenfalls ein erhaltenes Racemat in die Enantiomeren trennt, in üblicher Weise die Gruppe R<sub>1</sub>, beispielsweise wie vorstehend für die Herstellung von Verbindungen der Formel X, worin X<sub>1</sub> Hydroxymethylen und Y<sub>6</sub> gemeinsam mit Y<sub>7</sub> Oxo darstellt, beschrieben, einführt und die Aminoschutzgruppe durch Säurebehandlung, beispielsweise mit 6N-Salzsäure, abspaltet.

35

Verfahrensgemäß erhältliche Verbindungen können in üblicher Weise in andere Verbindungen der Formel I überführt werden.

40

So kann man Verbindungen der Formel I, worin X<sub>1</sub> Carbonyl bedeutet, in üblicher Weise zu den entsprechenden Verbindungen der Formel I reduzieren, worin X<sub>1</sub> für Hydroxymethylen steht, beispielsweise wie unter der Verfahrensvariante c) bzw. für die Herstellung von Zwischenprodukten der Formeln V und VI beschrieben. In analoger Weise können auch erhaltene Verbindungen der Formel I, worin X<sub>1</sub> Hydroxymethylen oder X<sub>2</sub> und/oder X<sub>3</sub> Carbonyl bedeutet, zu den entsprechenden Verbindungen der Formel I reduziert werden, worin X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> und/oder X<sub>3</sub> Methylen darstellt.

45

In erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin X<sub>1</sub> katalisiertes Carbonyl bedeutet, kann die Carbonylgruppe in üblicher Weise, beispielsweise durch Säurebehandlung, freigesetzt werden. Umgekehrt kann Carbonyl X<sub>1</sub> durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol, wie ein Niederalkanol oder einem Niederalkandiol, katalysiert werden.

50

Ferner kann man in erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin R<sub>3</sub> Wasserstoff bedeutet, einen von Wasserstoff verschiedenen Rest R<sub>3</sub> einführen, Alkyl beispielsweise durch übliche Alkylierung, Carbamoyl beispielsweise durch Kondensation mit Isocyansäure oder einem Carbamoylhalogenid und gegebenenfalls wie angegeben substituiertes Alkanoyl bzw. Alkenoyl durch übliche Acylierung. Umgekehrt kann man in erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin R<sub>3</sub> Alkyl, insbesondere Methyl, ist, die Alkylgruppe durch Behandlung mit einem Halogenameisensäureester, wie -methylene, abspalten.

Weiterhin kann man in erhaltenen Verbindungen der Formel I verestertes oder amidiertes Carboxy als Substituent von Alkanoyl bzw. Alkenoyl R<sub>3</sub> oder von Alkylen X<sub>3</sub> zu Carboxy hydrolysieren bzw. umgekehrt freies Carboxy verestern bzw. amidieren.

55

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen umgewandelt werden, z.B. durch Behandeln mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, einem Metallcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder Ammoniak, oder einer anderen eingangs genannten salzbildenden Base bzw. mit einer Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. mit Chlorwasserstoff, oder einer anderen eingangs genannten salzbildenden Säure.

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in andere Salze überführt werden, Säureadditionsalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten Metallsalz, wie einem Natrium-, Barium- oder Silbersalz, einer anderen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, in welchem ein sich bildendes anorganisches Salz unlöslich ist und damit aus dem Reaktionsgleichgewicht ausscheidet, und Basesalze durch Freisetzung der freien Säure und erneute Versalzung.

Die Verbindungen der Formel I, einschliesslich ihrer Salze, können auch in Form von Hydraten erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind vorstehend und nachfolgend unter den freien Verbindungen und ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw freien Verbindungen zu verstehen.

Erhaltene Diastereomerengemische und Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Diastereomeren bzw. Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen oder durch Umsetzung des erhaltenen Diastereomerengemisches bzw. Racemates mit einer optisch aktiven Hilfsverbindung, z.B entsprechend der in Verbindungen der Formel I enthaltenen sauren, basischen oder funktionell abwandelbaren Gruppen mit einer optisch aktiven Säure, Base oder einem optisch aktiven Alkohol, in Gemische diastereomerer Salze bzw. funktioneller Derivate, wie Ester, Trennung derselben in die Diastereomeren, aus denen das jeweils gewünschte Enantiomere in der jeweils üblichen Weise freigesetzt werden kann. Dafür geeignete Basen, Säuren bzw. Alkohole sind beispielsweise optisch aktive Alkaloidbasen, wie Strychnin, Cinchonin oder Brucin, oder D- oder L-(1-Phenyl)ethylamin, 3-Pipecolin, Ephedrin, Amphetamine und ähnliche synthetisch zugängliche Basen, optisch aktive Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Chinasäure oder D- oder L-Weinsäure, D- oder L-Di-o-toluylweinsäure, D- oder L-Äpfelsäure, D- oder L-Mandelsäure, oder D- oder L-Camphersulfonsäure, bzw. optisch aktive Alkohole, wie Borneol oder D- oder L-(1-Phenyl)ethanol.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Die neuen Ausgangsstoffe, die speziell für die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen entwickelt wurden, insbesondere die zu den eingangs als bevorzugt gekennzeichneten Verbindungen der Formel I führende Ausgangsstoffauswahl, die Verfahren zu ihrer Herstellung und Ihre Verwendung als Zwischenprodukte bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

Die neuen Verbindungen der Formel I können z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche eine therapeutisch wirksame Menge der Aktivsubstanz, gegebenenfalls zusammen mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, z.B. oralen, oder parenteralen Verabreichung eignen. So verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannit, Sorbit, Cellulose und/oder Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salzen davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol, aufweisen. Tabletten können ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumaluminumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Aqar, Alginsäure oder ein Salz davon, z.B. Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Absorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel aufweisen. Ferner kann man die neuen Verbindungen der Formel I in Form von parenteral verabrechbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z.B. bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z.B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservierungs-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt und enthalten von etwa 0,1 % bis 100%, insbesondere von etwa 1 % bis etwa 50%, Lyophilisate bis etwa 100% des Aktivstoffes.

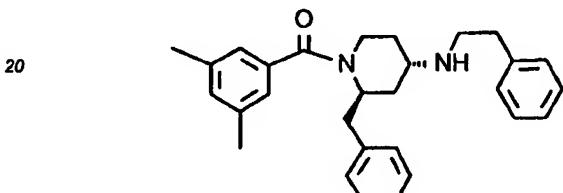
Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel I, vorzugsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten. Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei oraler Applikation zwischen etwa 0,25 und etwa 10 mg/kg und für Warmblüter mit einem Körpergewicht von etwa

70 kg vorzugsweise zwischen etwa 20 mg und etwa 500 mg.

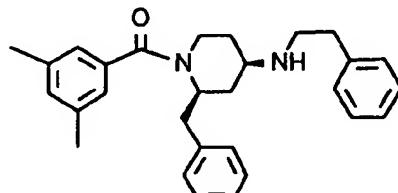
Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen sind in Celsiusgraden, Drucke in mbar angegeben.

5 Beispiel 1: (2R,4S) und (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-phenethyl)-4-piperidine-hydrochlorid

Zu einem Gemisch von 3.65 g (11.4 mMol) (2R,4RS)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin in 30 ml Methanol, 935 mg (11.4 mMol) Natriumacetat, 0.65 ml (11.4 mMol) Essigsäure und 1.44 g (12 mMol) 10 Phenylacetaldehyd werden unter Stickstoff bei 0° während 10 Minuten 1.26 g (17.1 mMol) Natriumcyanoborhydrid (85%) portionsweise zugegeben. Danach röhrt man das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur, gibt nochmals 0.376 g (2.4 mMol) Phenylacetaldehyd zu und röhrt 16 Stunden bei 4° aus. Man entfernt das Methanol am Rotationsverdampfer und verteilt das rötliche Reaktionsgemisch zwischen Ether und 1n-Natriumbicarbonatlösung. Die organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält ein Gemisch der Hydrochloride der Titelverbindungen der Formeln



25 Diastereomer A



Diastereomer B

als gelbes Öl. Dieses wird mit dem Elutionsmittelgemisch Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (97.5:2.25:0.25) zur Trennung der Diastereomeren an Kieselgel chromatographiert, wobei man die 30 Diastereomeren als freie Basen rein erhält.

DC: Methylenchlorid/Methanol (98:2)

Diastereomer A (2R,4R):  $R_f = 0.16$ , Smp. 248-249°C,  $[\alpha]_D = -56.9^\circ$  (c=0.946, Methanol),

MS:  $M^+ = 426$  (freie Base).

35 Diastereomer B (2R,4S):  $R_f = 0.06$ , Smp. 270°C (Zersetzung),  $[\alpha]_D = +30.6^\circ$  (c=0.759, Methanol), MS:  $M^+ = 426$  (freie Base).

Die Ausgangsverbindungen dazu werden wie folgt hergestellt:

a) (R)-3-Benzylamino-4-phenylbuttersäureethylester

40 Eine Lösung von 42.2 g (0.203 Mol) (R)-3-Amino-4-phenylbuttersäureethylester erhältlich durch Veresterrung der bekannten (R)-3-Amino-4-phenylbuttersäure mit Ethanol, 11.6 ml (0.203 Mol) Eisessig, 33.3 g (0.406 Mol) Natriumacetat und 20.9 ml (0.207 Mol) Benzaldehyd in 400 ml Methanol werden bei -5 bis 5° portionenweise mit total 19.1 g Natriumcyanoborhydrid (0.304 Mol) versetzt. Nach beendeter Zugabe lässt man noch 1 Stunde bei Raumtemperatur ausreagieren. Die gelbe Suspension engt man am Rotationsverdampfer fast vollständig ein und verteilt den breiigen Rückstand zwischen Essigester und Wasser, welches man mit Ammoniaklösung auf pH ca. 8 stellt. Die organischen Phasen wäscht man mit Wasser und Sole neutral, trocknet sie über Magnesiumsulfat und engt zur Trockne ein wobei man ein gelbes Öl erhält. Dieses wird an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 99:1 chromatographiert, wobei man die Titelverbindung der Formel als schwach gelbes Öl erhält. Durch Zugabe von Oxalsäure zu einer etherischen Lösung der Titelverbindung erhält man das

50 Oxalat.

Smp. 142-143°.

DC: Methylenchlorid/Methanol (95:5):  $R_f = 0.63$

MS:  $M^+ - 91 = 206$  (60%)

$[\alpha]_D = +3^\circ$  (c = 1, Ethanol) freie Base

55  $[\alpha]_D = -0.8^\circ$  (c = 1,  $\text{CHCl}_3$ ) Oxalat

|                              |        |        |      |        |
|------------------------------|--------|--------|------|--------|
| $C_{21}H_{25}NO_6$ (Oxalat): | C ber. | 65.11% | gef. | 65.12% |
|                              | H ber. | 6.51%  | gef. | 6.46%  |
|                              | N ber. | 3.62%  | gef. | 3.77%  |

5

**b) (R)-N-Benzyl-N-[(1-ethoxycarbonylmethyl-2-phenyl)ethyl]carbamoyl-essigsäuremethylester**

Zu einer im Eiswasserbad gekühlten Lösung von 115.8 g (0.389 Mol) (R)-3-Benzylamino-4-phenylbuttersäure-ethylester, 56.8 ml (0.408 Mol) Triethylamin und 366 mg Dimethylaminopyridin in 630 ml Toluol tropft man während 2 1/2 Stunden eine Lösung von 43.8 ml (0.408 Mol) Malonsäuremonomethylesterchlorid in 480 ml Toluol, sodass die Temperatur innerhalb 0-5° bleibt. Die Suspension lässt man während 2 Stunden ausreagieren und giesst sie danach auf 500 ml Eiswasser. Die organische Phase wird abgetrennt, nacheinander mit 0.1N Salzsäurelösung, 1N Natriumblcarbonatlösung und Eiswasser gewaschen, danach über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Das anfallende gelbe Öl chromatographiert man an Kieselgel mit Essigester/Hexan (1:2), wobei man die Titelverbindung erhält.

DC: Essigester/Hexan (1:2),  $R_f$  = 0.25MS:  $M^+$  = 397 (3%)[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 19.5 ° (c = 1.3, CHCl<sub>3</sub>)

20

**c) (6R)-1,6-Dibenzyl-2,4-dioxo-3-piperidincarbonsäuremethylester**

Zu einer Lösung von 53.9g (0.135 Mol) (R)-N-Benzyl-N-[(1-ethoxycarbonylmethyl-2-phenyl)ethyl]-carbamoyl-essigsäuremethylester in 520 ml tert.-Butanol gibt man bei Raumtemperatur 15.2g (0.135 Mol) KaliumtertIärbutanolat und lässt während 1 Stunde ausreagieren. Die hellgelbe Suspension versetzt man bei Raumtemperatur mit 1 Äquivalent (8.1 g) Eisessig und engt auf ca. 100 ml Totalvolumen ein. Das Konzentrat verdünnt man mit 300 ml Wasser und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Essigester. Die organischen Phasen wäscht man hiernach mit Wasser und Sole, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und engt zur Trockne ein, wobei man die Titelverbindung als klares, gelbes Öl erhält, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wird; DC. Essigester/ Methanol (1:1);  $R_f$  = 0.3.

**d) (6R)-1,6-Dibenzyl-2,4-piperidindion**

Eine Lösung von 106.1g (0.301 Mol) (6R)-1,6-Dibenzyl-2,4-dioxo-3-piperidincarbonsäuremethylester in 298 ml Toluol und 445 ml 10 %-iger (Vol/Vol) Essigsäure wird während 2 1/2 Stunden auf 80° erwärmt. Das Reaktionsgemisch kühlt man auf Raumtemperatur, neutralisiert durch Zugabe von 48 g festem Natriumcarbonat unter Eiswasserkühlung, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase nochmals mit 300 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit Wasser und mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet sie über Natriumsulfat und engt zur Trockne ein. Das anfallende Öl kristallisiert man aus Ether, wobei man die Titelverbindung erhält.

Smp. 97-97.5°

DC: Essigester/Hexan (2:1),  $R_f$  = 0.31[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: + 166.9° (c=1, CHCl<sub>3</sub>)MS:  $M^+$  = 293 (2.4%)

45

**e) (2R,4RS)-1,2-Dibenzyl-4-piperidinamin****(Variante e1)****e1a) 6R)- 1,6-Dibenzyl-4-(methoxyimino)-2-piperidon**

Eine Lösung von 10 g (0.034 Mol) (6R)-1,6-Dibenzyl-2,4-piperidindion in 68 ml Pyridin versetzt man mit 3.09 g (0.037 Mol) Methoxyamin-hydrochlorid und erhitzt während 1h auf 85°. Die klare gelbe Lösung giesst man auf eiskalte 1N-Salzsäurelösung (pH ca. 3) und extrahiert mit Toluol. Die organischen Extrakte wäscht man mit 1N-Salzsäurelösung, dann mit 1N-Sodalösung und mit Sole. Danach trocknet man über Natriumsulfat und engt zur Trockne ein, wobei man die Titelverbindung in Form wachsartiger Kristalle erhält.

Smp. 63-77°

DC: Essigester/Hexan (1:1),  $R_f$  = 0.52

MS: M<sup>+</sup>: 322 (1.4%)

Auf Grund des <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) liegt ein *syn/anti*-Gemisch im Verhältnis von ca. 7:3 vor, Methoxysignale des Oximethers bei 3.92 bzw. 3.88 ppm.

5 **e1b) (2R,4RS)-1,2-Dibenzyl-4-piperidinamin**

In einer Destillationsapparatur mit aufgesetzter Vigreuxkolonne und mit 40° warmem Wasser durchströmtem Kühler erhitzt man eine Lösung von 9.19 g (0.0285 Mol) (6R)-1,6-Dibenzyl-4-(methoxyimino)-2-piperidon in 90 ml Tetrahydrofuran unter Argon zum Rückfluss. Zu dieser Lösung tropft man innert 20 Minuten 6.1 ml (0.0643 Mol) Boran/Dimethylsulfidkomplex gefolgt von einer zweiten Zugabe von 9 ml (0.0949 Mol) Boran/Dimethylsulfidkomplex innert 4 Stunden. Während der Zugabe des Boran/Dimethylsulfidkomplexes entweicht das frei werdende Dimethylsulfid durch die Destillationsapparatur.

Nach beendeter Zugabe kühlt man das Reaktionsgemisch im Eisswasserbad auf 0-4° und hydrolysiert überschüssiges Boran durch langsame Zugabe von total 20 ml Methanol.

15 Nach Abklingen der heftigen, exothermen Hydrolyse entfernt man die Lösungsmittel am Wasserstrahlvacuum direkt aus der Apparatur. Danach kocht man den Rückstand während 2 Stunden nach Zugabe von 90 ml 5N-Salzsäurelösung. Die auf Raumtemperatur gekühlte Lösung verdünnt man mit 200 ml Wasser, extrahiert mit Ether zur Entfernung von Säure- und Neutralteil, kühlt danach die Wasserphase im Eisswasserbad, stellt sie mit 5N-Natronlauge auf pH ca. 9 und extrahiert den Basenteil mit Ether/Tetrahydrofuran (2:1). Die organischen Extrakte trocknet man über Magnesiumsulfat und engt zur Trockne ein, wobei man die Rohbase in Form eines gelblichen Öles erhält. Diese wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt; DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (90:10:0.4), R<sub>f</sub>=0.3.

Durch Lösen in methanolischer Salzsäurelösung und Zugabe von Ether fällt man amorphes Dihydrochlorid der Titelverbindung; Smp. 150-182°.

25

**Variant e2)**

**e2a) (6R)-1,6-Dibenzyl-2,4-piperidindion-4-ethylenketal**

30 Eine Lösung von 30 g (0.102 Mol) (6R)-1,6-Dibenzyl-2,4-piperidindion, 50 ml Ethylenglykol und 1.8 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat in 800 ml Toluol erhitzt man während 3h am Wasserabscheider. Die auf Raumtemperatur gekühlte Lösung wäscht man mit 100 ml 1N-Natriumbicarbonatlösung und Sole, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und engt zur Trockne ein, wobei man das rohe Ketal als Öl erhält. Dieses chromatographiert man an Kieselgel mit Essigester und kristallisiert das aus der Chromatographie erhaltene Öl aus Ether, wobei man die Titelverbindung in Form weißer Kristalle erhält.

Smp. 91-93°

DC: Essigester/Hexan (3:1), R<sub>f</sub> = 0.53

MS: M<sup>+</sup>: 337

40

**e2b) (2R)-1,2-Dibenzyl-4-piperidone-ethylenketal**

Eine Lösung von 10.2 g (0.0302 Mol) (6R)-1,6-Dibenzyl-2,4-piperidindion-4-ethylenketal in 100 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter Argon innert 10 Minuten mit 7.6 ml (0.0756 Mol) Boran/Dimethylsulfidkomplex und erhitzt für 1h zum Rückfluss. Danach gibt man zur auf Raumtemperatur gekühlten Lösung 40 ml 2N-Natronlauge und erhitzt erneut während 2h zum Rückfluss, entfernt anschließend das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer und extrahiert das Reaktionsgemisch mit Ether. Die organischen Extrakte wäscht man mit Natriumbicarbonat, trocknet sie über Magnesiumsulfat und engt zur Trockne ein, wobei man die Titelverbindung erhält; DC: Essigester/Hexan (2:1), R<sub>f</sub> = 0.81; MS: M<sup>+</sup>: 323.

50

**e2c) (2R)-1,2-Dibenzyl-4-piperidon**

Eine Lösung von 85.7 g (0.261 Mol) (2R)-1,2-Dibenzyl-4-piperidon-ethylenketal in 170 ml Dioxan und 1000 ml 2.25 M Salzsäurelösung werden während 29 Stunden auf 70° erwärmt. Danach entfernt man das Dioxan im Vacuum, stellt die Wasserphase mit 30 %-iger Natronlauge unter Eisswasserkühlung auf pH ca. 8 und extrahiert mit Ether. Die Etherextrakte wäscht man mit 1N-Natriumbicarbonatlösung, trocknet sie über Natriumsulfat und engt zur Trockne ein, wobei man die Titelverbindung als rötliches Öl erhält, das wegen seiner Instabilität ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wird; DC: Essigester/Hexan (1:1); R<sub>f</sub>=0.71; FD-MS: M<sup>+</sup>: 279

e2d) (2R)-1,2-Dibenzyl-4-(methoxyimino)-piperidin

3 g (0.01071 Mol) (2R)-1,2-Dibenzyl-4-piperidon, 4.4 g (0.0537 Mol) Natriumacetat und 942 mg (0.0113 Mol) Methoxyamin-hydrochlorid löst man in 30 ml Ethanol und erhitzt die 30 Minuten auf 60°. Danach entfernt man das Ethanol im Vacuum und verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Essigester, trocknet die organischen Extrakte über Natriumsulfat und engt zur Trockne ein, wobei man das Rohprodukt erhält. Dieses chromatographiert man an Kieselgel mit Essigester/Hexan (3:1), wobei man die Titelverbindung in Form eines Öles erhält.

DC: Essigester/Hexan (1:1),  $R_f = 0.84$ ,  $R_f = 0.76$  (*syn*-/anti-Oximether)

MS:  $M^+ = 308$  (1%),  $M^+ = 91$ : 217 (90%).

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ (ppm) = 3.85 (s, =N-OCH<sub>3</sub>), 3.825 (s): ca. 1:1

e2e) (2R,4RS)-1,2-Dibenzyl-4-piperidinamin

In eine Lösung von 5.43 g (17.6 m Mol) (2R)-1,2-Dibenzyl-4-(methoxylimino)-piperidin in 60 ml Tetrahydrofuran kondensiert man bei -78° 180 ml über Kaliumhydroxid getrocknetes Ammoniakgas. Zu dieser Lösung gibt man bei -70° 3.7 g (69 m Mol) Ammoniumchlorid und portionenweise 1.6 g (70.4 m Mol) Natrium-Metall. Nach einer Stunde gibt man zur entstandenen Suspension nochmals 3.7 g Ammoniumchlorid und 0.6 g Natrium-Metall und röhrt 2 Stunden bei -70° nach. Danach entfernt man das Kühlbad und lässt das Ammoniakgas verdampfen.

Den Rückstand verteilt man zwischen 1N-Natronlauge und Ether, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase nach, wäscht die organischen Phasen mit Sole, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und engt zur Trockne ein, wobei man die Titelverbindung in Form eines gelben Öles erhält; DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (90:9:1),  $R_f = 0.33$ ; MS:  $M^+ = 280$

f) (2R,4RS)-N-(1,2-Dibenzyl-4-piperidyl)-trifluoracetamid-trifluoracetat

Eine Lösung von 6.88 g (24.5 m Mol) (2R,4RS)-1,2-Dibenzyl-4-piperidinamin in 20 ml Methylenchlorid wird im Eisswasserbad mit 5.1 ml (36.8 m Mol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und danach bei Raumtemperatur während einer Stunde ausgerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt, wobei man die Titelverbindung als schwach gelben Schaum erhält; DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (190:9:1),  $R_f = 0.41$  (*cis*) bzw. 0.57 (*trans*) Diastereomeres; MS:  $M^+ = 91$  (Benzyl) = 285 (14%).

g) (2R,4RS)-N-(2-Benzyl-4-piperidyl)-trifluoracetamid-trifluoracetat

Zu einer Lösung von 19.3 g (39.4 m Mol) (2R,4RS)-N-(1,2-Dibenzyl-4-piperidyl)-trifluoracetamid-trifluoracetat in 160 ml Dioxan gibt man unter Stickstoff 3.0 g 10% Palladiumkatalysator auf Kohle und hydriert bei Raumtemperatur unter Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Celite® vom Katalysator befreit und den Rückstand wäscht man mit Dioxan nach. Das Filtrat wird zur Trockne eingeengt und am Hochvacuum getrocknet, wobei man die Titelverbindung erhält, die ohne weitere Reinigung weiterverwendet wird; DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (90:9:1)  $R_f = 0.24$  bzw. 0.3 (zwei schwach getrennte Diastereomere)

h) (2R,4RS)-N-[2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidyl]-trifluoracetamid

Zu einem mit Eisswasser gekühlten Gemisch von 1.39 g (3.44 m Mol) (2R,4RS)-N-(2-Benzyl-4-piperidyl)-trifluoracetamid-trifluoracetat und 10 ml Toluol/Wasser (1:1) gibt man unter Röhren 710 mg festes Natriumbicarbonat und 712 mg 3,5-Dimethylbenzoylchlorid. Danach lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen, röhrt 2 Stunden nach und verteilt zwischen Toluol und 1n-Natriumbicarbonatlösung. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Das farblose Öl wird mit Essigester/Hexan 1:2 an Kieselgel chromatographiert, wobei man die Titelverbindung erhält. Diese wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (190:9:1)  $R_f = 0.5$ ,  
(keine Trennung der beiden Diastereomere unter diesen Bedingungen)  
MS:  $M^+ = 418$  (3%),  $M^+ = 91$  (43%)

i) (2R,4RS)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin

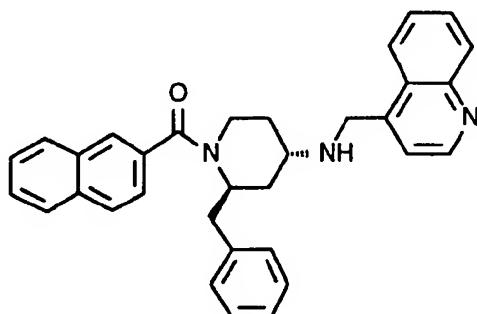
Eine Lösung von 4.73 g (10.4 m Mol) (2R,4RS)-N-[2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidyl]-trifluo-

racetamid in 50 ml Tetrahydrofuran/Methanol 1:1 wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff mit 4.1 ml 5n-Natriumhydroxidlösung versetzt und 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion kühlt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser, stellt mit 1N-Salzsäurelösung auf pH ca. 1 und entfernt die organischen Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die verbleibende saure Wasserphase extrahiert man zuerst mit Ether zur Entfernung von Säure- und Neutralteil, stellt sie danach unter Eiswasserkühlung durch Zugabe von 10n Natriumhydroxidlösung auf pH ca. 10 und extrahiert mit Ether. Die organischen Phasen wäscht man mit Sole, trocknet sie über Natriumsulfat und dampft zur Trockne ein, wobei man die freie Base als bräunliches Öl erhält, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wird; DC: Methylchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (90:9:1)  $R_f = 0.29$ ; MS:  $M^+ = 322$  (0.03%),  $M^+ - 91 = 231$  (62%).

Analog dazu erhält man ausgehend von L-Phenylalaninol gemäss der vorstehenden Reaktionssequenz (2S,4RS)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin.

Beispiel 2: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-naphthoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Zur Lösung von 106 mg (0.182 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-naphthoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin in 1.5 ml Methanol werden bei 0° während 20 Minuten 28 mg (0.73 mMol) Natriumborhydrid in drei Portionen gegeben und das Gemisch anschliessend 3 Stunden bei 0° gerührt. Danach versetzt man das Reaktionsgemisch mit 0.06 ml (0.81 mMol) Aceton und röhrt 10 Minuten aus. Man entfernt das Methanol am Rotationsverdampfer und verteilt den festen weissen Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser. Die organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der erhaltene weisse Schaum wird mit Methylchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1500:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Es wird die Titelverbindung der Formel



als weisser Schaum erhalten. DC: Methylchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f = 0.34$ , FD-MS:  $M^+ = 485$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

a) 2-Benzyl-N-benzyloxycarbonyl-2,3-dihydro-4-(1H)-pyridon

Zur Lösung von 104 g (0.95 Mol) 4-Methoxypyridin in 1 l wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei -70° unter Argon 165 ml (1.16 Mol) Chlorameisensäurebenzylester innert 20 Minuten zugetropft. Danach verdünnt man die dicke beige Suspension mit 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Nun lässt man das Grignardreagens, hergestellt in 160 ml wasserfreiem Ether aus 35.5 g (1.46 Mol) Magnesiumspänen und 460 ml (1.46 Mol) einer 3 molaren Lösung von Benzylchlorid in wasserfreiem Ether, während 75 Minuten zum Reaktionsgemisch zu tropfen und behält die Temperatur bei -70°. Nach weiteren 10 Minuten lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Man verdünnt mit 500 ml Ether, tropft 900 ml 4 N Salzsäure dazu und trennt die Phasen. Die organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Hexan/Ethylacetat (3:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als farbloses zähflüssiges Öl. DC: Hexan/Ethylacetat (1:3)  $R_f = 0.7$ , IR: 1725, 1665, 1602  $\text{cm}^{-1}$ .

b) (2R\*,4R\*)-2-Benzyl-4-hydroxy-piperidin

Man hydriert 150 g (0.467 Mol) 2-Benzyl-N-benzyloxycarbonyl-2,3-dihydro-4-(1H)-pyridon in 1.5 l Methanol mit 7.5 g Pd/C (10 %-ig) als Katalysator, fügt danach 50 g Raney-Nickel und weitere 200 ml Methanol dazu und lässt aushydrieren. Nach Filtration wird am Rotationsverdampfer eingeengt und das bräunliche Öl mit Methylchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (60:10:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbin-

dung als halbkristalline Masse, welche ohne zusätzliche Reinigung weiter verwendet wird. Die Kristallisation einer Probe aus Ether/Hexan ergab weisse Kristalle vom Smp. 111-112°. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (40:10:1)  $R_f$ =0.55, FD-MS:  $M^+$ = 191.

5 c) (2R\*,4R\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-hydroxy-piperidin

Man lässt die Lösung von 28 g (146 mMol) (2R\*,4R\*)-2-Benzyl-4-hydroxy-piperidin und 35.1 g (161 mMol) Di-t-Butyl-dicarbonat in 500 ml Chloroform bei 50° während 20 Stunden röhren. Danach wird am Rotationsverdampfer eingeengt und das gelbe Öl an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1) chromatographiert. Die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f$ =0.43, FD-MS:  $M^+$ = 291.

10 d) (2R\*,4R\*)-2-Benzyl-1-t-Butyloxycarbonyl-4-methansulfonyloxy-piperidin

15 Zur Lösung von 62.4 g (214 mMol) (2R\*,4R\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-hydroxypiperidin in 75 ml Pyridin tropft man unter Eiskühlung 33.3 ml (428 mMol) Methansulfonsäurechlorid. Nach 30 Minuten bei 0° lässt man die Suspension 3 Stunden bei Raumtemperatur ausröhren. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wird das Reaktionsgemisch in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Aus Ether kristallisiert die Titelverbindung in weißen Kristallen; Smp. 110 - 115 °; DC: Toluol/Ethylacetat (4:1)  $R_f$ =0.42, FD-MS:  $M^+$ = 369.

20 e) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-piperidin-4-azid

25 Man lässt das Gemisch aus 98.9 g (267 mMol) (2R\*,4R\*)-2-Benzyl-1-t-Butyloxycarbonyl-4-methansulfonyloxy-piperidin, 14.4 g (294 mMol) Lithiumazid und 500 ml N,N-Dimethylformamid 3 Stunden bei 80° unter Argon röhren. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das bräunliche Öl wird mit Toluol/Ethylacetat (9:1) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung im Gemisch mit 2-Benzyl-N-t-butyloxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (Gewichtsverhältnis = 4,2:1 gemäss  $^1\text{H-NMR}$ ), welches nicht weiter aufgetrennt wird. DC: Toluol/Ethylacetat (9:1)  $R_f$ =0.59, FD-MS:  $M^+$ = 316, IR: 2100, 1685  $\text{cm}^{-1}$ .

30 f) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-piperidinamin

35 Das Gemisch aus 4.16 g (13.1 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-piperidinazid und 0.99 g (3.62 mMol) 2-Benzyl-N-t-butyloxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (berechnet aufgrund des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums) wird in 100 ml Methanol mit Wasserstoff und 1 g 10 %-iger Pd/C hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das braune Öl wird mit Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1)  $R_f$ =0.4, FD-MS:  $M^+$ = 290.

40 g) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

45 Das Gemisch von 5 g (17.2 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-piperidinamin und 2.7 g (17.2 mMol) Chinolin-4-oxoaldehyd wird in 50 ml Toluol bei Raumtemperatur geröhrt und nach 2 Stunden mit 2.8 g (23.3 mMol) wasserfreiem Magnesiumsulfat versetzt. Nach weiteren 16 Stunden wird filtriert und das Filtrat eingeengt. Das braune Öl löst man in 50 ml Methanol und versetzt mit 0.69 g (18.3 mMol) Natriumborhydrid in 4 Portionen. Nach 3 Stunden Röhren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeengt, in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser und Sole gewaschen. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das braune Öl wird mit Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (850:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.38, FD-MS:  $M^+$ = 431.

50 h) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

55 Die Lösung von 6.2 g (14.4 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin und 2.6 ml (18.7 mMol) Triethylamin in 60 ml Methylenchlorid wird bei 0° unter Argon mit 2.2 ml (15.8 mMol) Trifluoracetanhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei 0° geröhrt. Man verdünnt mit Methylenchlorid und wäscht mit Wasser. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet

und zur Trockne eingedampft. Man erhält die Titelverbindung als DC-reines Produkt als gelbes Öl. DC: Methylchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.62$ , DCI-MS:  $(M+H)^+=528$ .

5 **i)  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin**

Unter Eiskühlung wird zu 7.73 g (14.7 mMol)  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-t-butylxycarbonyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin 250 ml 6 N Chlorwasserstoff in Dioxan während 3 Minuten getropft und das Gemisch anschliessend 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeengt, mit 1 N Natriumhydrogencarbonatlösung basisch gestellt und mit Methylchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das bräunliche Öl (7.14 g) wird mit Methylchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. DC: Methylchlorid/Methanol/conc.- Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.42$ , DCI-MS:  $(M+H)^+=428$ , IR: 1690  $\text{cm}^{-1}$ .

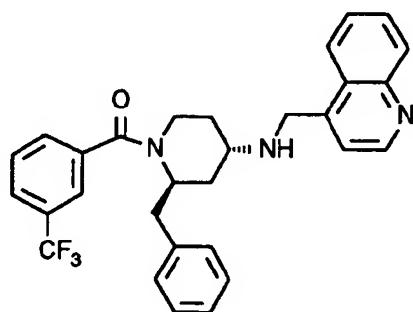
15 **j)  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-(2-naphthoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin**

Zur Lösung von 97 mg (0.56 mMol) 2-Naphthoësäure in 1 ml Toluol wird während 10 Minuten unter Argon bei 50° die Lösung von 58  $\mu\text{l}$  (0.795 mMol) Thionylchlorid in 0.2 ml Toluol zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 80° gerührt. Danach wird am Rotationsverdampfer eingeengt, zweimal mit je 1 ml Toluol versetzt und wieder eingeengt. Man löst das braune Öl in 1 ml Methylchlorid, giebt es unter Argon bei 0° zu einer Lösung von 200 mg (0.468 mMol)  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin und röhrt 2 Stunden bei 0°. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Methylchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das gelbe Öl wird mit Methylchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. DC: Methylchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f=0.36$ , FD-MS:  $M^+=581$ .

Beispiel 3:  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-(3-trifluormethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

30 Analog Beispiel 2 werden 0.184 g (0.307 mMol)  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-(3-trifluormethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.046 g (1.23 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung der Formel

35



40

45

als gelbes Öl. DC: Methylchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.28$ , FD-MS:  $M^+=503$ .  
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

50  **$(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-(3-trifluormethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin**

Analog Beispiel 2j werden 106 mg (0.56 mMol) 3-Trifluormethylbenzoësäure zuerst mit 58  $\mu\text{l}$  (0.795 mMol) Thionylchlorid und anschliessend mit 200 mg (0.468 mMol)  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin zum Produkt umgesetzt. DC: Methylchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.56$ , FD-MS:  $M^+=599$ .

55

**Beispiel 4:  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin**

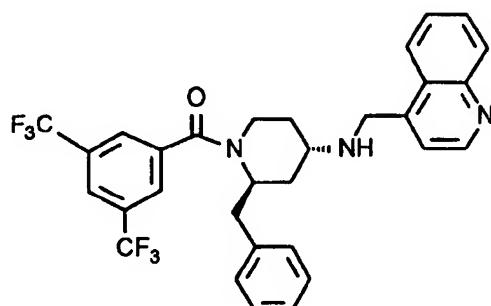
Analog Beispiel 2 werden 0.271 g (0.406 mMol)  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-

N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.061 g (1.23 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt.  
Man erhält die Titelverbindung

5

10

15



20

als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.21$ , FD-MS:  $M^+= 571$ .  
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

25

Zur Lösung von 200 mg (467 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin und 113 mg (561 mMol) 3,5-Bis-(trifluormethyl)benzoësäure in 3 ml Methylenchlorid gibt man 143 mg (561 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 144  $\mu$ l (1.03 mMol) Triethylamin und lässt das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Danach wird mit Methylenchlorid verdünnt, und die organische Phase je einmal mit 10 %-iger Citronensäure, 1N-Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der gelbliche Schaum wird mit Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.34$ , FD-MS:  $M^+= 667$ .

30

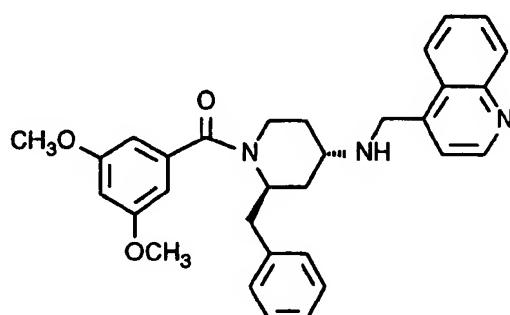
Beispiel 5: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

35

Analog Beispiel 2 werden 250 mg (0.423 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 64 mg (1.69 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

40

45



50

als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.23$ , DCI-MS:  $(M+H)^+= 496$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

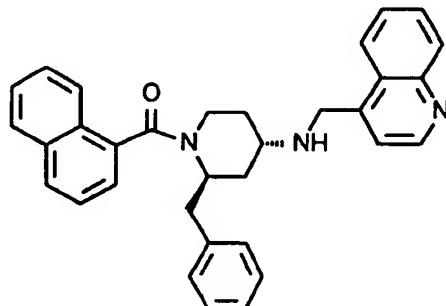
55

Analog Beispiel 4 werden 200 mg (0.467 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 102 mg (0.561 mMol) 3,5-Dimethoxybenzoësäure, 143 mg (0.561 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 144  $\mu$ l (1.03 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.31$ , FD-MS:  $M^+= 591$ .

Beispiel 6: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(1-naphthoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 200 mg (0.344 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(1-naphthoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 52 mg (1.37 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

10



15

als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.35$ , FD-MS:  $M^+=485$ .  
20 Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(1-naphthoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Zur Lösung von 96 mg (0.561 mMol) 1-Naphthoësäure in 2 ml trockenem Methylenchlorid gibt man bei 0° 25 92 µl (0.655 mMol) 1-Chlor-N,N,2-trimethyl-1-propen-1-amin und röhrt das Gemisch 1 Stunde bei 0° und eine Stunde bei Raumtemperatur. Zu dieser gelben Lösung wird anschliessend die Lösung von 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin und 130 µl (0.936 mMol) Triethylamin in 3 ml Methylenchlorid inner 10 Minuten bei Raumtemperatur getropft. Nach 3 Stunden Röhren bei Raumtemperatur wird mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und noch zweimal mit Wasser 30 gewaschen. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das gelbe Öl wird mit Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (800:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.49$ , FD-MS:  $M^+=581$ .

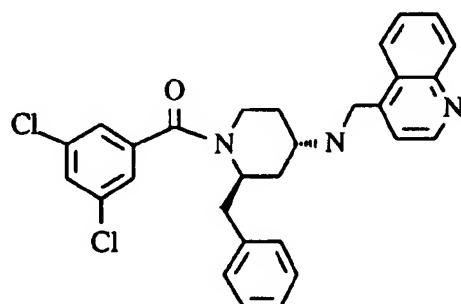
35

Beispiel 7: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 1.21 g (2.01 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.305 mg (8.06 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

40

45



50

als weissen Schaum; DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.37$ ; FD-MS:  $M^+=503$ .  
55 Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2j werden 1.11 g (5.85 mMol) 3,5-Dichlorbenzoësäure zuerst mit 0.63 ml (8.77 mMol)

Thionylchlorid und anschliessend mit 1 g (2.34 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin zum Produkt umgesetzt. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1) R<sub>f</sub>=0.65, FD-MS: M<sup>+</sup>=599.

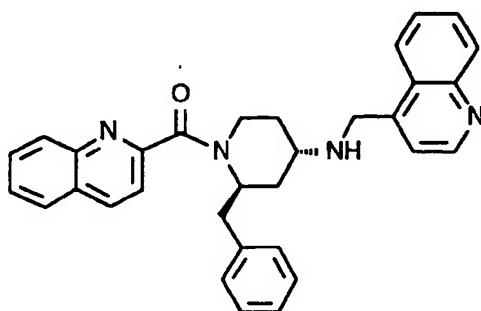
5 Beispiel 8: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-chinolylcarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 155 mg (0.266 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-chinolylcarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 40 mg (1.06 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

10

15

20



als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1) R<sub>f</sub>=0.42, FD-MS: M<sup>+</sup>= 486.

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

25

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-chinolylcarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2j werden 97 mg (0.56 mMol) Chinolin-2-carbonsäure zuerst mit 58  $\mu$ l (0.795 mMol) Thionylchlorid und anschliessend mit 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin zum Produkt umgesetzt. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1) R<sub>f</sub>=0.45, FD-MS: M<sup>+</sup>= 582.

Beispiel 9: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chlor-phenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

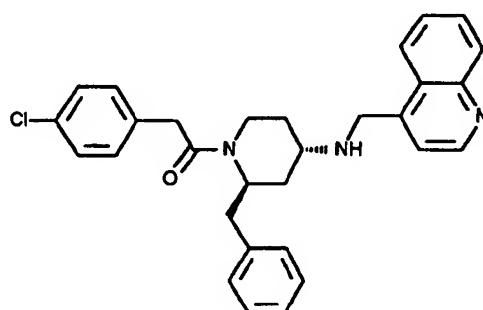
35

Analog Beispiel 2 werden 256 mg (0.441 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chlor-phenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 66 mg (1.76 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

40

45

50



als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1) R<sub>f</sub>=0.48, FD-MS: M<sup>+</sup>= 484.

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

55

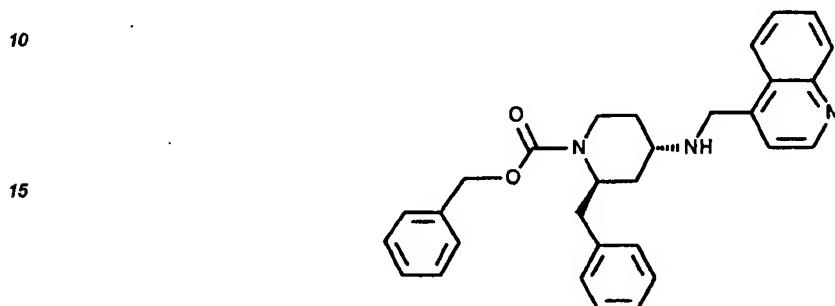
(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chlor-phenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2j werden 96 mg (0.56 mMol) 4-Chlor-phenylsäure zuerst mit 58  $\mu$ l (0.795 mMol) Thionylchlorid und anschliessend mit 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin zum Produkt umgesetzt. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)

$R_f=0.39$ , FD-MS:  $M^+= 580$ .

Beispiel 10: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(benzyloxycarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

5 Analog Beispiel 2 werden 80 mg (0.142 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(benzyloxycarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 22 mg (0.57 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



als farbloses Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.43$ , FD-MS:  $M^+= 465$ .

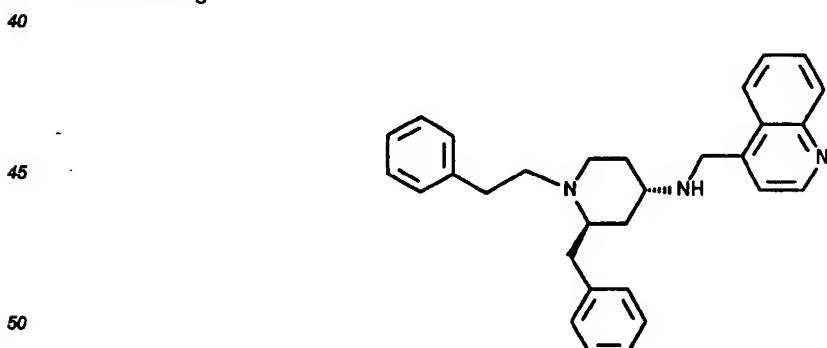
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(benzyloxycarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

25 Zur Lösung von 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin in 4 ml Methylenchlorid gibt man bei 0° 67 µl (0.468 mMol) Chlorameisensäurebenzylester und 72 µl (0.515 mMol) Triethylamin und lässt das Gemisch bei dieser Temperatur 16 Stunden rühren. Danach werden nochmals 34 µl (0.234 mMol) Chlorameisensäurebenzylester und 36 µl (0.257 mMol) Triethylamin zugefügt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Methylenchlorid verdünnt und die organische Phase mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Öl wird mit Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.61$ , FD-MS:  $M^+= 561$ .

35 Beispiel 11: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-phenylethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 215 mg (0.494 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-phenylethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 77 mg (1.97 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.34$ , FD-MS:  $M^+= 435$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-phenylethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

55 209 µl (0.936 mMol) Phenylacetaldehyd tropft man inner 10 Minuten bei Raumtemperatur zu einer Lösung

von 100 mg (0.233 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin, 58 mg (0.702 mMol) Natriumacetat, 44 mg (0.702 mMol) Natriumcyanoborhydrid und 67  $\mu$ l (1.17 mMol) Essigsäure in 2 ml Ethanol. Man lässt das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Nach Eindampfen am Rotationsverdampfer wird der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit Wasser und mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das gelbe Öl wird mit Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f$ =0.33, FD-MS:  $M^+$ = 531.

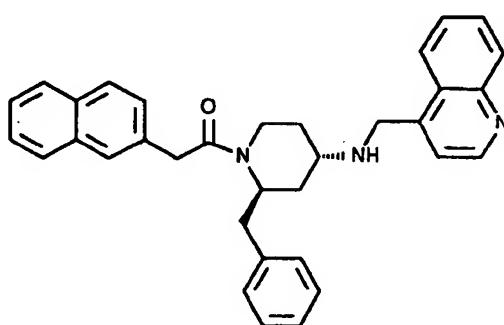
5 **Beispiel 12: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-naphthylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin**

10 Analog Beispiel 2 werden 160 mg (0.269 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-naphthylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 42 mg (1.13 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

15

20

25



als farbloses Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.27, FD-MS:  $M^+$ = 499.

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

30 **(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-naphthylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin**

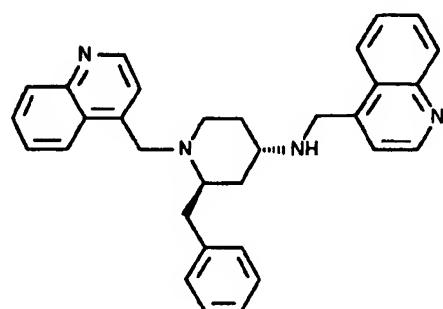
Analog Beispiel 6 werden 105 mg (0.561 mMol) 2-Naphthylsäure zuerst mit 92  $\mu$ l (0.655 mMol) 1-Chlor-N,N,2-trimethyl-1-propen-1-amin und anschliessend mit 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin und 130  $\mu$ l (0.936 mMol) Triethylamin zum Produkt umgesetzt. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.56, FD-MS:  $M^+$ = 595.

35 **Beispiel 13: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chinolylmethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin**

Analog Beispiel 2 werden 128 mg (0.225 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chinolylmethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 34 mg (0.872 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

45

50



55 als gelbes Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.45, FD-MS:  $M^+$ = 490.

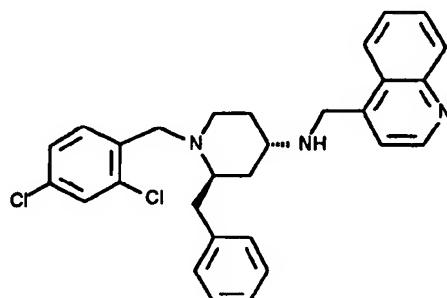
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chinolylmethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 11 werden 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 88 mg (1.4 mMol) Natriumcyanoborhydrid, 115 mg (1.4 mMol) Natriumacetat, 134 µl (2.34 mMol) Essigsäure und 294 mg (1.87 mMol) Chinolin-4-carboxaldehyd zum Produkt umgesetzt. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.33, FD-MS:  $M^+$ = 568.

Beispiel 14: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,4-dichlorbenzyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 128 mg (0.218 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,4-dichlorbenzyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 34 mg (0.920 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



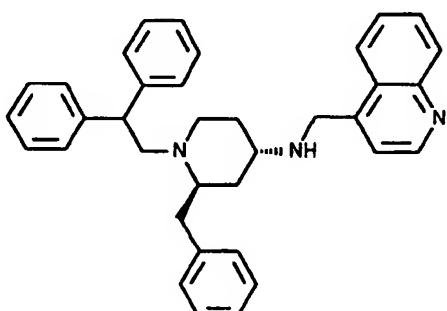
als gelbes Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.25, FD-MS:  $M^+$ = 472.  
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

a) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chinolylmethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 11 werden 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 88 mg (1.4 mMol) Natriumcyanoborhydrid, 115 mg (1.4 mMol) Natriumacetat, 134 µl (2.34 mMol) Essigsäure und 294 mg (1.87 mMol) Chinolin-4-carboxaldehyd zum Produkt umgesetzt. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.33, FD-MS:  $M^+$ = 568.

Beispiel 15: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,2-diphenylethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 170 mg (0.280 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,2-diphenylethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 42 mg (1.12 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



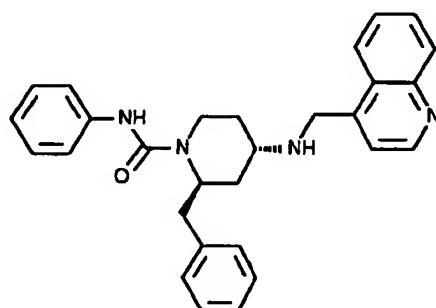
als weißen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.28, FD-MS:  $M^+$ = 511.  
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,2-diphenylethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 11 werden 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 88 mg (1.4 mMol) Natriumcyanoborhydrid, 115 mg (1.4 mMol) Natriumacetat, 134 µl (2.34 mMol) Essigsäure und 335 µl (1.87 mMol) Diphenylacetaldehyd zum Produkt umgesetzt. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f=0.50$ , FD-MS:  $M^+= 607$ .

Beispiel 16: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(phenylcarbamoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 210 mg (0.384 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(phenylcarbamoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 58 mg (1.54 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



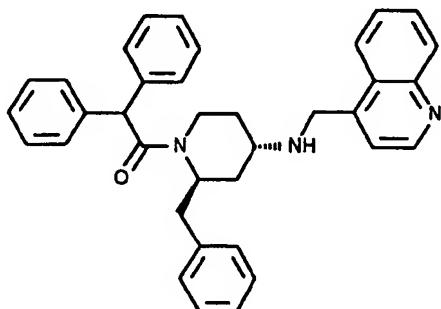
als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.33$ , FD-MS:  $M^+= 450$ . Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(phenylcarbamoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Zur Lösung von 72 mg (0.608 mMol) Phenylisocyanat in 5 ml Toluol gibt man die Lösung von 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin und röhrt das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 100°. Die weisse Suspension wird abgekühlt und filtriert. Man erhält die Titelverbindung als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 245 ° (Zersetzung). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.76$ , FD-MS:  $M^+= 546$ .

Beispiel 17: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(diphenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 235 mg (0.378 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(diphenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 58 mg (1.51 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



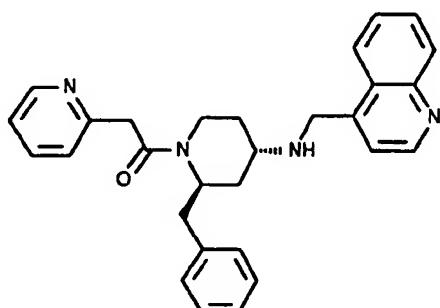
55 als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.49$ , FD-MS:  $M^+= 525$ . Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(diphenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2j werden 248 mg (1.17 mMol) Diphenylessigsäure zuerst mit 128  $\mu$ l (1.76 mMol) Thionylchlorid und anschliessend mit 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin zum Produkt umgesetzt. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.45, FD-MS:  $M^+$ = 621.

Beispiel 18: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-pyridylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 180 mg (0.329 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-pyridylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 50 mg (1.32 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



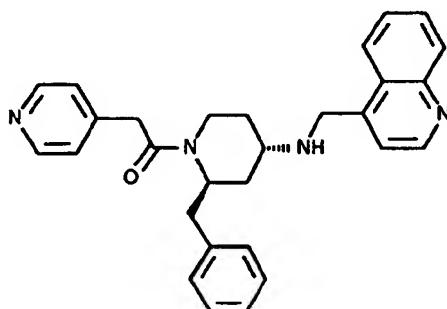
als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.28, FD-MS:  $M^+$ = 450. Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-pyridylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 4 werden 200 mg (0.467 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 98 mg (0.561 mMol) 2-Pyridylessigsäure-hydrochlorid, 143 mg (0.562 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 209  $\mu$ l (1.50 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.60, FD-MS:  $M^+$ = 546.

Beispiel 19: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-pyridylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 200 mg (0.366 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-pyridylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 55 mg (1.48 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



55 als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.31, FD-MS:  $M^+$ = 450. Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-pyridylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

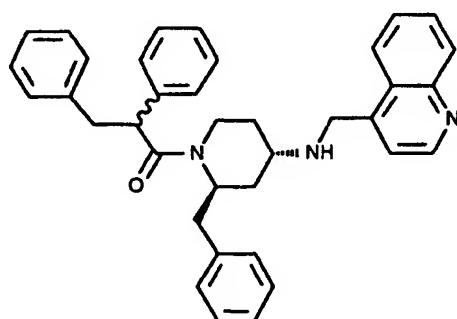
Analog Beispiel 4 werden 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 98 mg (0.561 mMol) 4-Pyridylessigsäure-hydrochlorid, 143 mg (0.562 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 209 µl (1.50 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.56$ , FD-MS:  $M^+= 546$ .

Beispiel 20: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,3-diphenylpropionyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

10

Analog Beispiel 2 werden 340 mg (0.535 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,3-diphenylpropionyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 81 mg (2.14 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

15



20

25

als  
Diastereomerengemisch in Form von weissem Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.37$ , FD-MS:  $M^+= 539$ .

30

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,3-diphenylpropionyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

35

Analog Beispiel 4 werden 300 mg (0.702 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 190 mg (0.842 mMol) (R,S)-2,3-Diphenylpropionsäure, 214 mg (0.842 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 216 µl (1.54 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.74$ , FD-MS:  $M^+= 635$ .

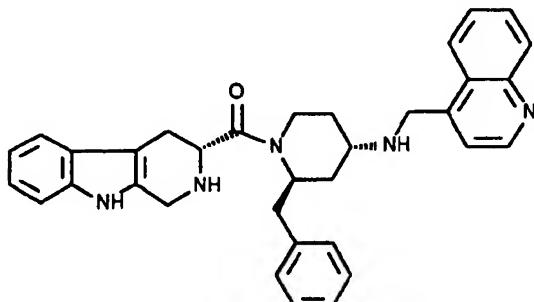
40

Beispiel 21: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((3S)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-3-yl)-carbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

45

Analog Beispiel 2 werden 197 mg (0.315 mMol) des Diastereomerengemisches (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((3S)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-3-yl)-carbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 48 mg (1.26 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

50



55

als Diastereomerengemisch in Form von weissem Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1)  $R_f=0.50$ , FD-MS:  $M^+= 529$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

5 (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((3S)-(2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-3-yl)-carbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

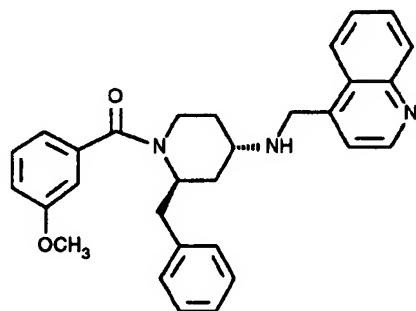
10 Zur Lösung von 338 mg (0.399 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((3S)-(2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-3-yl)-carbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin in 3 ml N,N-Dimethylformamid gibt man 1.97 ml (19.9 mMol) Piperidin und röhrt das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand zur Trennung der Diastereomeren mit Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1) an Kieselgel chromatographiert. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  
15 Diastereomer A :  $R_f=0.21$ , FD-MS:  $M^+= 625$ ,  
Diastereomer B :  $R_f=0.13$ , FD-MS:  $M^+= 625$ .

Beispiel 22: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-methoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

20 Analog Beispiel 2 werden 230 mg (0.409 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-methoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 81 mg (2.14 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung der Formel

25

30



35 als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.26$ , FD-MS:  $M^+= 465$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-methoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

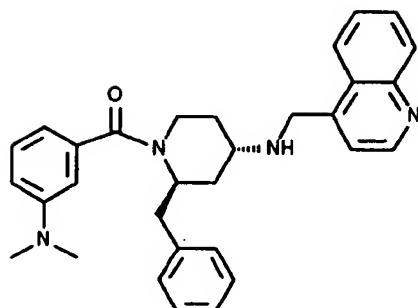
40 Analog Beispiel 4 werden 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 85 mg (0.561 mMol) 3-Methoxybenzoësäure, 143 mg (0.561 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 144  $\mu$ l (1.03 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.45$ , FD-MS:  $M^+= 561$ .

45 Beispiel 23: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-N,N-dimethylaminobenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

50 Analog Beispiel 2 werden 225 mg (0.391 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-N,N-dimethylaminobenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 59 mg (1.56 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

5

10



als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.36, FD-MS:  $M^+$ = 478.  
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

15

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-N,N-dimethylaminobenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

20

Analog Beispiel 4 werden 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 93 mg (0.561 mMol) 3-N,N-Dimethylaminobenzoesäure, 143 mg (0.561 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 144  $\mu$ l (1.03 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.65, FD-MS:  $M^+$ = 574.

25

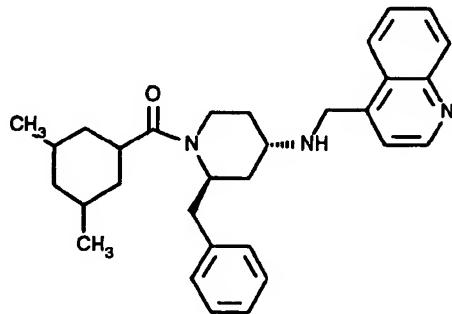
Beispiel 24: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(cis,cis-3,5-dimethylcyclohexylcarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

30

Analog Beispiel 2 werden 195 mg (0.345 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(cis,cis-3,5-dimethylcyclohexylcarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 52 mg (1.38 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

35

40



als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.24, FD-MS:  $M^+$ = 469.  
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

45

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(cis,cis-3,5-dimethylcyclohexylcarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

50

Analog Beispiel 4 werden 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 87 mg (0.561 mMol) cis,cis-3,5-Dimethylcyclohexylcarbonsäure (hergestellt nach der Methode von H. van Bekkum et. al., Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap, Proc. Ser. B, 84, 161 (1961), 143 mg (0.561 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 144  $\mu$ l (1.03 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.32, FD-MS:  $M^+$ = 565.

55

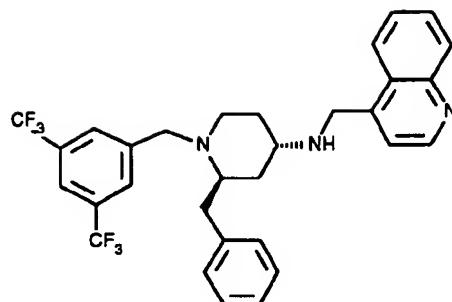
Beispiel 25: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 280 mg (28 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 65 mg (1.71 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man er-

hält die Titelverbindung

5

10



15 als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.35$ , FD-MS:  $M^+= 557$ .  
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

20 Man röhrt das Gemisch aus 129  $\mu$ l (0.702 mMol) 3,5-Bis-(trifluormethyl)-benzylbromid, 194 mg (1.40 mMol) Kaliumcarbonat und 300 mg (0.702 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin in 3 ml N,N-Dimethylformamid während 17 Stunden bei 60°. Darauf wird die Suspension abfiltriert, mit Aceton gut nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Den Rückstand nimmt man in Methylenchlorid auf und wäscht nacheinander mit 10% wässriger Zitronensäure, 1 N Natrium-25 hydrogencarbonatlösung, Wasser und Sole und trocknet über Magnesiumsulfat. Das gelbe Öl wird mit Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (3000:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (3000:50:1)  $R_f=0.36$ , FD-MS:  $M^+= 653$ .

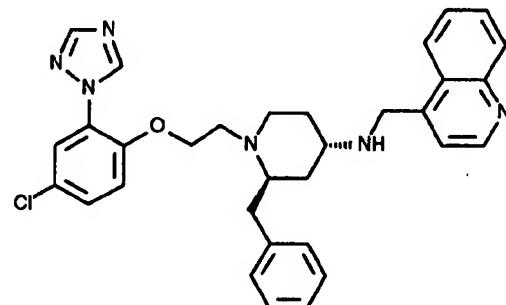
30 Beispiel 26: (2S\*,4R\*)-2-Benzyl-1-[2-(5-chlor-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenoxyethyl]-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

35 Analog Beispiel 2 werden 100 mg (0.54 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-[2-(5-chlor-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenoxyethyl]-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 23 mg (0.62 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

35

40

45



als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.23$ , FD-MS:  $M^+= 553$ .  
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

50

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-[2-(5-chlor-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenoxyethyl]-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

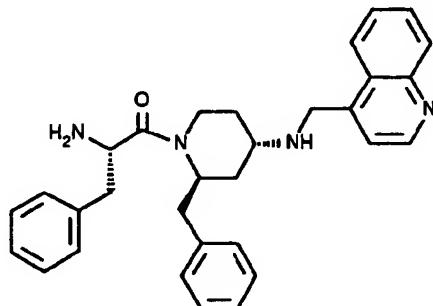
55 Analog Beispiel 24 werden 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 141 mg (0.468 mMol) 2-(5-chlor-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenoxy)ethylbromid und 129 mg (0.936 mMol) Kaliumcarbonat umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.23$ , FD-MS:  $M^+= 649$ .

Beispiel 27: Diastereomer A von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidin-amin

5 Analog Beispiel 2 werden 112 mg (0.195 mMol) des Diastereomeren A von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 30 mg (0.801 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

10

15



20 als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.21$ , FD-MS:  $M^+=478$ . Die Ausgangsverbindungen dazu werden wie folgt hergestellt

a) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-N-tert.-butyloxycarbonyl-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

25

Analog Beispiel 4 werden 300 mg (0.702 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 223 mg (0.842 mMol) (S)-N-tert.-Butyloxycarbonyl-phenylalanin, 214 mg (0.842 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 215  $\mu$ l (1.54 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als Diastereomerengemisch in Form eines gelben Öls. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f=0.37$ , FD-MS:  $M^+=674$ .

b) Diastereomere von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

35

Zu 920 mg (1.36 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-N-tert.-Butyloxycarbonyl-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin gibt man 3.1 ml (4.09 mMol) Trifluoressigsäure und röhrt das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, bei 0 °C mit 1 N Natriumhydrogencarbonatlösung basisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird zur Trennung der Diastereomeren mit Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2500:50:1) an Kieselgel chromatographiert.

DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)

Diastereomer A:  $R_f=0.24$ , FD-MS:  $M^+=574$ ,

Diastereomer B:  $R_f=0.22$ , FD-MS:  $M^+=574$ .

45 Die Mischfraktionen von Diastereomer A und B wurden nicht weiter aufgetrennt.

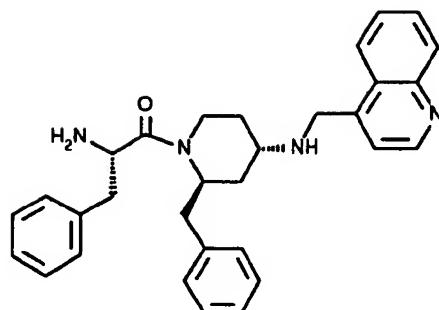
Beispiel 28: Diastereomer B von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidin-amin

50

Analog Beispiel 2 werden 115 mg (0.200 mMol) des Diastereomeren B von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 30 mg (0.801 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

5

10



als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.20$ , FD-MS:  $M^+= 478$ .  
Zur Ausgangsverbindung dazu siehe Beispiel 27a.

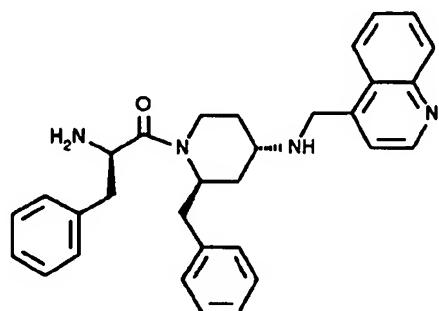
15

**Beispiel 29: Diastereomer A von  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-((R)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidin-amin**

Analog Beispiel 2 werden 174 mg (0.303 mMol) des Diastereomeren A von  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-((R)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 46 mg (1.211 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

25

30



35

als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.28$ , FD-MS:  $M^+= 478$ .  
Die Ausgangsverbindungen dazu werden wie folgt hergestellt

**Diastereomere von  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-((R)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin**

40

Analog Beispiel 27b werden 1.10 g (1.63 mMol)  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-((R)-N-tert-butyloxycarbonyl-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 3.8 ml (48.8 mMol) Trifluoressigsäure behandelt. Man erhält die Diastereomeren der Titelverbindung. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)

45

Diastereomer A:  $R_f=0.52$ , FD-MS:  $M^+= 574$ ,  
Diastereomer B:  $R_f=0.50$ , FD-MS:  $M^+= 574$ .

Die Mischfraktionen von Diastereomer A und B wurden nicht weiter aufgetrennt.

50

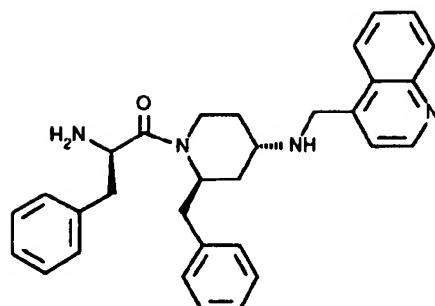
**Beispiel 30: Diastereomer B von  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-((R)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidin-amin**

Analog Beispiel 2 werden 92 mg (0.160 mMol) des Diastereomeren B von  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-((R)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 25 mg (0.640 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

55

5

10



als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1)  $R_f$ =0.49, FD-MS:  $M^+$ = 478.  
Zur Ausgangsverbindung dazu siehe Beispiel 27a.

15

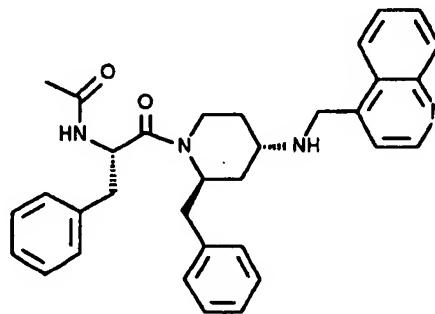
20

Beispiel 31: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-N-acetyl-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 160 mg (0.259 mMol) des Diastereomerengemisches von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-N-acetyl-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 39 mg (1.04 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

25

30



35

als Diastereomerengemisch als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.22, FD-MS:  $M^+$ = 520.

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-N-acetyl-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

40

Zur Lösung von 180 mg (0.313 mMol) des Diastereomerengemisches von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin in 2 ml Pyridin werden bei 0° 35 µl (0.376 mMol) Essigsäureanhydrid zugefügt und das Gemisch 2.5 Stunden bei 0° gerührt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wird der ölige Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen, mit 5% wässriger Zitronensäure und mit 1 N Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält die Titelverbindung als weisen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.39, FD-MS:  $M^+$ = 616.

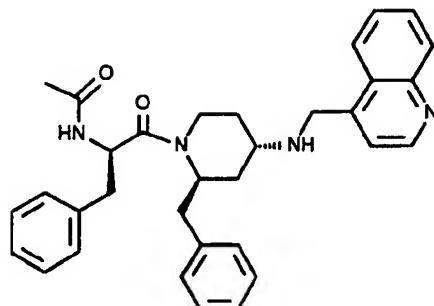
Beispiel 32: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((R)-N-acetyl-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

50

Analog Beispiel 2 werden 185 mg (0.411 mMol) des Diastereomerengemisches von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((R)-N-acetyl-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 62 mg (1.64 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

5

10



als Diastereomerengemisch (weisser Schaum). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.42$ , FD-MS:  $M^+= 520$ .

15 Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((R)-N-acetyl-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 31 werden 200 mg (0.348 mMol) des Diastereomerengemisches von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((R)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 39  $\mu$ l (0.417 mMol) Essigsäure-anhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als Diastereomerengemisch (weisser Schaum). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.28$ , FD-MS:  $M^+= 616$ .

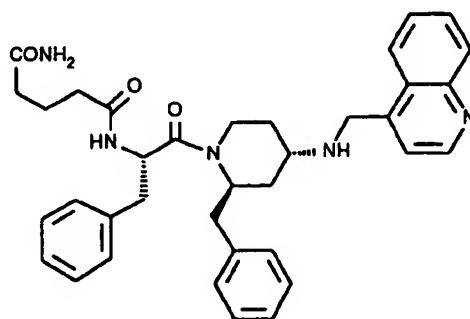
25 Beispiel 33: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-N-(4-carboxamido-butyroyl)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 152 mg (0.221 mMol) des Diastereomerengemisches von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-N-(4-carboxamido-butyroyl)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 34 mg (0.88 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

30

35

40



als Diastereomerengemisch als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1)  $R_f=0.50$ , FD-MS:  $M^+= 591$ .

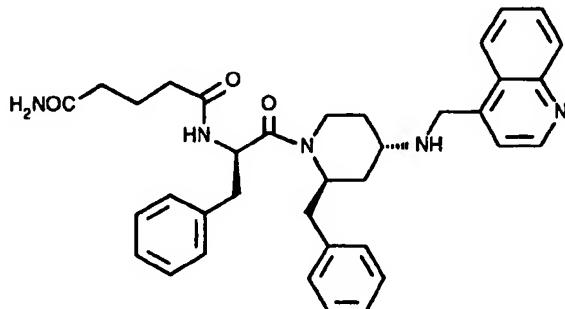
45 Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-N-(4-carboxamido-butyroyl)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

50 Zur Lösung von 200 mg (0.348 mMol) des Diastereomerengemisches von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin in 2 ml Methylenechlorid werden bei 0° 179  $\mu$ l (1.04 mMol) Diisopropylethylamin und 108 mg (0.348 mMol) Glutarsäure-mono-2,4,5-trichlorphenylester-amid zugefügt und die weisse Suspension 2 Stunden bei 0° und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eingehen der nun farblosen Lösung am Rotationsverdampfer wird der ölige Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen, mit 5% wässriger Zitronensäure und mit 1 N Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält die Titelverbindung als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.13$ , FD-MS:  $M^+= 687$ .

Beispiel 34: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((R)-N-(4-carboxamido-butyroyl)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

5 Analog Beispiel 2 werden 210 mg (0.305 mMol) des Diastereomerengemisches von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((R)-N-(4-carboxamido-butyroyl)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 46 mg (1.22 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



20 als Diastereomerengemisch als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1)  $R_f=0.56$ , FD-MS:  $M^+= 591$ .

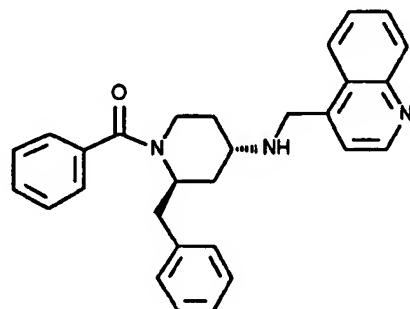
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-[(R)-N-(4-carboxamido-butyroyl)-phenylalanyl]-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

30 Analog Beispiel 33 werden 222 mg (0.386 mMol) des Diastereomerengemisches von (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-[(R)-phenylalanyl]-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 198  $\mu$ l (1.16 mMol) Diisopropylethylamin und 120 mg (0.386 mMol) Glutarsäure-mono-2,4,5-trichlorphenylester-amid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als Diastereomerengemisch als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.38$ , FD-MS:  $M^+= 687$ .

Beispiel 35: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-benzoyl-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

35 Analog Beispiel 2 werden 234 mg (0.440 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-benzoyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 67 mg (1.76 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



50 als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.33$ , FD-MS:  $M^+= 435$ . Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-benzoyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

55 Zur Lösung von 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin in 4 ml Methylenchlorid gibt man bei 0° 72  $\mu$ l (0.515 mMol) Triethylamin und 54  $\mu$ l (0.468 mMol) Benzoylchlorid. Man röhrt das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei 0°, versetzt mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne einge-

dampft. Das gelbe Öl wird mit Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.72$ , FD-MS:  $M^+= 531$ .

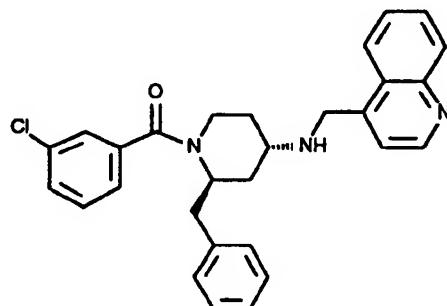
5 Beispiel 36: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 254 mg (0.449 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 68 mg (1.80 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

10

15

20



als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.29$ , FD-MS:  $M^+= 470$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

25

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 35 werden 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 72  $\mu$ l (0.515 mMol) Triethylamin und 60  $\mu$ l (0.468 mMol) 3-Chlorbenzoylchlorid zum Produkt umgesetzt. DC Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.71$ , FD-MS:  $M^+= 566$ .

Beispiel 37: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-(3-carboxamido-propionyl)-4-piperidinamin

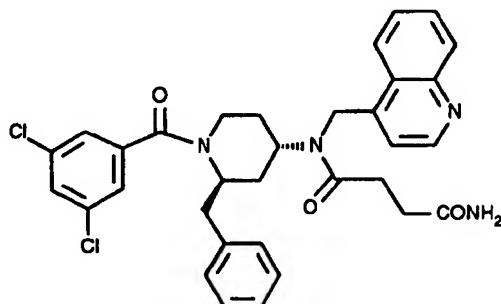
35

Man gibt 92 mg (0.99 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol und 138 mg (0.899 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu einer Lösung von 181 mg (0.299 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-(3-carboxy-propionyl)-4-piperidinamin in 2 ml Tetrahydrofuran. Nach einer halben Stunde Rühren bei Raumtemperatur fügt man 2.1 ml (15 mMol) einer 7 M Lösung von Ammoniak in Ethanol dazu und röhrt 36 Stunden bei Raumtemperatur. Man engt am Rotationsverdampfer ein, schlemmt den Rückstand in Methylenchlorid/Ether (1:1) auf und filtriert die weisse Suspension ab. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und das gelbe Öl mit Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung

45

50

55



als weisse feste Substanz. DC: Methylenchlorid/Methanol/ conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.23$ , FD-MS:  $M^+= 602, 604$ .

Als Nebenprodukt wird aus der Chromatographie (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylme-

thyl)-N-(3-N-cyclohexyl-carbamido-propionyl)-4-piperidinamin erhalten. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.40$ , FD-MS:  $M^+= 684, 686$ .

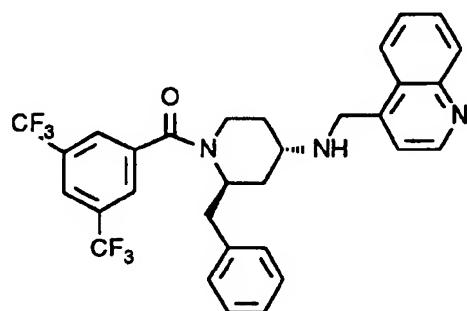
Beispiel 38: (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

5

Analog Beispiel 2g werden 3.35 g (7.78 mMol) (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-4-piperidinamin mit 1.34 g (8.56 mMol) Chinolin-4-carboxaldehyd und 1.3 g Magnesiumsulfat in 30 ml Toluol umgesetzt und anschliessend mit 324 mg (8.56 mMol) Natriumborhydrid in 25 ml Methanol reduziert. Man erhält die Titelverbindung

10

15



20

(3.5 g, 79%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.21$ , FD-MS:  $M^+= 571$ ,  $[\alpha]_D = +0.7$  ( $c=1$ , MeOH), IR:  $1635 \text{ cm}^{-1}$ .

25

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

a) (2R,4R)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-hydroxy-piperidin

30

Zur Lösung von 26.9 g (92.3 mMol) (2R\*,4R\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-hydroxy-piperidin in 200 ml Pyridin werden bei 0 °C 24 g (111 mMol) (-)-Camphansäurechlorid geben und das heterogen werdende Gemisch 2 Stunden bei 0 °C und anschliessend 16 Stunden bei RT gerührt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wird das Reaktionsgemisch in Methylenechlorid aufgenommen, zweimal mit 10% Zitronensäure, einmal mit Wasser und einmal mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft.

35

Man erhält 47.8 g des diastereomeren Gemisches der Camphansäureester als oranges Öl. Diastereomer A:  $R_f=0.52$ ; Diastereomer B:  $R_f=0.47$ . Dieses wird mit Toluol/Ethylacetat (9:1) an Kieselgel chromatographiert und die diastereomeren Ester aus Hexan kristallisiert.

Man erhält das Diastereomer A in weissen Kristallen (14.2 g, 33%); Smp.: 114 - 115 °C und das Diastereomer B in weissen Kristallen (15.3 g, 35%); Smp.: 138 - 139 °C.

40

Die Lösung des Diastereomeren B in 300 ml Methanol wird mit 130 ml 0.5N Natronlauge versetzt und das Reaktionsgemisch während 18 Stunden bei RT gerührt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wird das Reaktionsgemisch in Methylenechlorid aufgenommen, mit Wasser und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl (9.3 g, 98%). DC: Toluol/Ethylacetat (7:3)  $R_f=0.34$ , FD-MS:  $M^+= 291$ ,  $[\alpha]_D = +32^\circ$  ( $c=1$ , Methanol).

45

b) (2R,4R)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-(O-methylsulfonyl)-hydroxypiperidin

50

Analog Beispiel 2d werden 9.3 g (32 mMol) (2R,4R)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-hydroxy-piperidin mit 5 ml (63.8 mMol) Methansulfonsäurechlorid in 10 ml Pyridin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung (11 g, 93%) als farblose Nadeln. Smp.: 137 °C, DC: Toluol/Ethylacetat (4:1)  $R_f=0.42$ ,  $[\alpha]_D = +21^\circ$  ( $c=1$ , MeOH).

c) (2R,4S)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-piperidinazid

55

Analog Beispiel 2e werden 10.9 g (29.6 mMol) (2R,4R)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-(O-methylsulfonyl)-hydroxypiperidin mit 1.6 g (32.6 mMol) Lithiumazid in 60 ml N,N-Dimethylformamid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung im Gemisch mit 2-Benzyl-N-t-butyloxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (9.2 g, Gewichtsverhältnis laut NMR: 4.7:1), welches nicht weiter aufgetrennt wird. DC: Toluol/Ethylacetat (9:1)  $R_f=0.59$ .

d) (2R,4S)-2-Benzyl-4-piperidinazid

Das Gemisch aus Beispiel 38c (berechneter Gehalt an (2R,4S)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-piperidinazid: 7.58 g (80%)) wird mit 36 ml Trifluoressigsäure versetzt und 90 Minuten bei RT gerührt. Danach wird am 5 Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen und mit 2N Natronlauge gewaschen. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung (4.7 g, 92%) wird als gelbes Öl erhalten. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1)  $R_f=0.63$ , IR:  $2100\text{ cm}^{-1}$ ,  $[\alpha]_D = -28.8^\circ$  ( $c=1$ , Methanol).

10

e) (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-4-piperidinazid

Analog Beispiel 4a werden 2.2 g (10.2 mMol) (2R,4S)-2-Benzyl-4-piperidinazid mit 2.5 g (12.2 mMol) 3,5-Bis-(trifluormethyl)-benzoësäure, 3.1 g (12.2 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 3.1 ml (22.4 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung (4.16 g, 90%) als gelbes Öl. DC: Toluol/Ethylacetat (9:1)  $R_f=0.45$ , FD-MS:  $M^+=456$ ,  $[\alpha]_D = +5.1^\circ$  ( $c=1$ , Methanol).

f) (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-4-piperidinamin

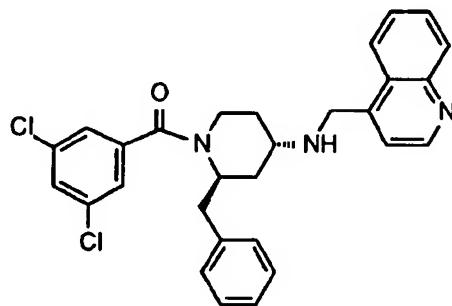
Analog Beispiel 2f werden 4.1 g (9.0 mMol) (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-4-piperidinazid mit 10% Pd/C hydriert. Man erhält die Titelverbindung (3.38 g, 87%) als Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1)  $R_f=0.47$ , FD-MS:  $M^+=430$ ,  $[\alpha]_D = -3.0^\circ$  ( $c=1$ , Methanol).

Beispiel 39: (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

25

Analog Beispiel 2g werden 1.95 g (5.37 mMol) (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin mit 0.93 g (5.90 mMol) Chinolin-4-carboxaldehyd und 0.9 g Magnesiumsulfat in 18 ml Toluol umgesetzt und anschliessend mit 223 mg (5.90 mMol) Natriumborhydrid in 18 ml Methanol reduziert. Man erhält die Titelverbindung

30



(2.2 g, 82%) als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.35$ , FD-MS:  $M^+=503, 505$ ,  $[\alpha]_D = -19.3$  ( $c=1$ , MeOH), IR:  $1635, 1595, 1565\text{ cm}^{-1}$ .

45

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

a) (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinazid

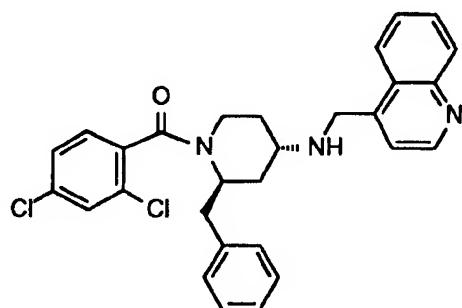
Zur Lösung von 2.4 g (11.1 mMol) (2R,4S)-2-Benzyl-4-piperidinazid und 2.2 ml (15.5 mMol) Triethylamin in 35 ml Methylenchlorid tropft man bei 0°C die Lösung von 2.8 g (13.3 mMol) 3,5-Dichlorbenzoylchlorid. Nach 18 Stunden Rühren bei 0°C wird am Rotationsverdampfer eingeengt, und das gelbe Öl zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Öl wird mit Toluol/Ethylacetat (9:1) an Kieselgel chromatographiert. Es wird die Titelverbindung (4.04 g, 94 %) als halbkristalline Masse erhalten. DC: Toluol/Ethylacetat (9:1)  $R_f=0.51$ ; FD-MS:  $M^+=388, 390$ ;  $[\alpha]_D = +33.4^\circ$  ( $c=1$ , MeOH).

b) (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2f werden 4.02 g (10.3 mMol) (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinazid mit 10% Pd/C hydriert. Man erhält die Titelverbindung (1.97 g, 52%) als Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1)  $R_f=0.40$ , FD-MS:  $M^+= 362, 364$ ; IR: 3660, 3360, 1630  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D = + 22.7^\circ$  (c=1, Methanol).

Beispiel 40: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

10 Die Lösung von 195 mg (0.325 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin und 26 mg (0.649 mMol) Natriumhydroxid in 2 ml Methanol und 2 ml Tetrahydrofuran lässt man 18 Stunden bei 0°C röhren. Danach wird das Reaktionsgemisch eingeengt, in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser und Sole gewaschen. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Das gelbe Öl wird mit Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (800:50:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung



30 (157 mg, 96%) als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.45$ , FD-MS:  $M^+= 503, 505$ .

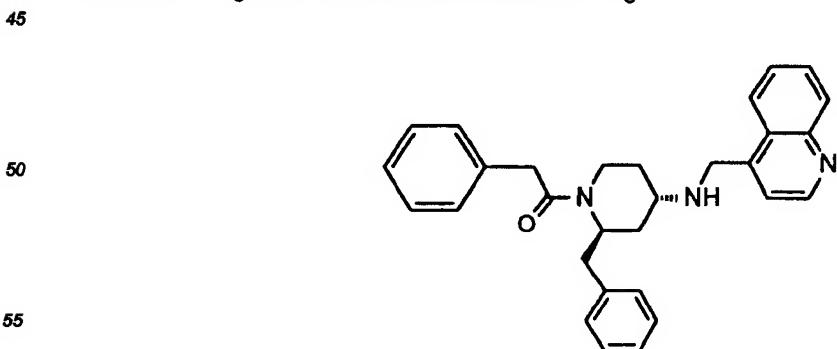
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

35 Analog Beispiel 35a werden 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 91 µl (0.655 mMol) Triethylamin und 78 µl (0.561 mMol) 2,4-Dichlorbenzoylchlorid zur Titelverbindung umgesetzt (240 mg, 86%). DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.57$ , FD-MS:  $M^+= 599, 601$ .

40 Beispiel 41: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(phenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 40 werden 192 mg (0.352 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-phenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 141 µl (0.704 mMol) 5N Natronlauge in 1 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



(73 mg, 46%) als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.43$ , FD-

MS:  $M^+ = 449$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(phenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

5

Analog Beispiel 35a werden 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 72  $\mu$ l (0.515 mMol) Triethylamin und 62  $\mu$ l (0.468 mMol) Phenylacetylchlorid zur Titelverbindung umgesetzt (208 mg, 81%). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f = 0.54$ , FD-MS:  $M^+ = 545$ .

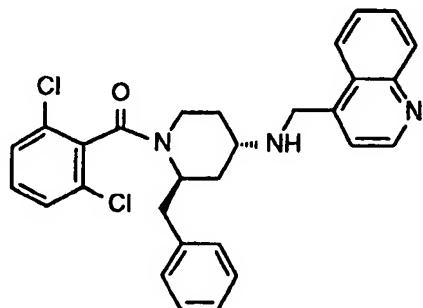
10

Beispiel 42: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,6-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

15

Analog Beispiel 40 werden 138 mg (0.230 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,6-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 18.4 mg (0.460 mMol) Natriumhydroxid in 1.5 ml Tetrahydrofuran und 1.5 ml Methanol umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

20



25

(56 mg, 48%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f = 0.50$ , FD-MS:  $M^+ = 503, 505$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,6-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

35

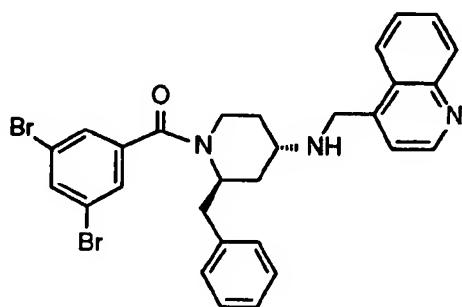
Analog Beispiel 35a werden 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 91  $\mu$ l (0.655 mMol) Triethylamin und 80  $\mu$ l (0.561 mMol) 2,6-Dichlorbenzoylchlorid zur Titelverbindung umgesetzt (158 mg, 56%). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f = 0.62$ , FD-MS:  $M^+ = 599, 601$ .

40

Beispiel 43: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dibrombenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin.

Analog Beispiel 2 werden 0.166 g (0.241 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dibrombenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.037 g (0.96 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

45



50

(0.094 g, 66%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f = 0.23$ , FD-

MS:  $M^+ = 591, 593, 595$ 

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dibrombenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

5

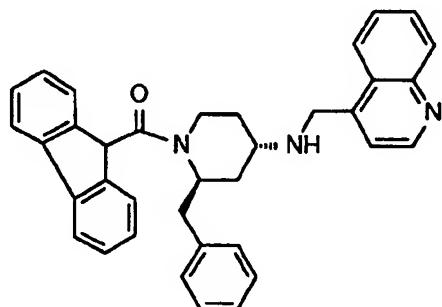
Analog Beispiel 2a werden 197 mg (0.70 mMol) 3,5-Dibrombenzoësäure (hergestellt nach: J. Organometallic Chem. 215, 281 (1981)) zuerst mit 2 ml (27 mMol) Thionylchlorid und anschliessend mit 200 mg (0.468 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin und 130  $\mu$ l (0.936 mMol) Triethylamin zur Titelverbindung umgesetzt (168 mg, 52%). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f = 0.60$ , FD-MS:  $M^+ = 687, 689, 691$ .

Beispiel 44: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(9-fluorenyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin.

15

Analog Beispiel 2 werden 0.238 g (0.384 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(9-fluorenyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.066 g (1.54 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

20



25

30

(0.155 g, 79%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f = 0.36$ , FD-MS:  $M^+ = 523$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(9-fluorenyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

35

Analog Beispiel 4a werden 200 mg (0.467 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 78 mg (0.562 mMol) 9-Fluorencarbonsäure, 143 mg (0.561 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 144  $\mu$ l (1.03 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung (241 mg, 82%) als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f = 0.58$ , FD-MS:  $M^+ = 619$ .

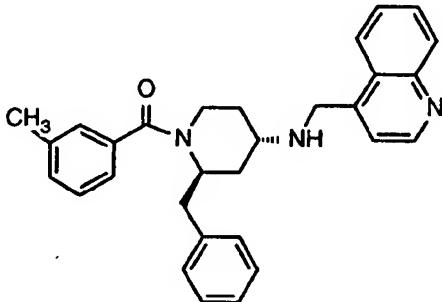
40

Beispiel 45: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-toluoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin.

45

Analog Beispiel 2 werden 0.251 g (0.460 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-toluoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.070 g (1.84 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

50



55

(0.172 g, 83%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.27$ , FD-MS:  $M^+=449$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

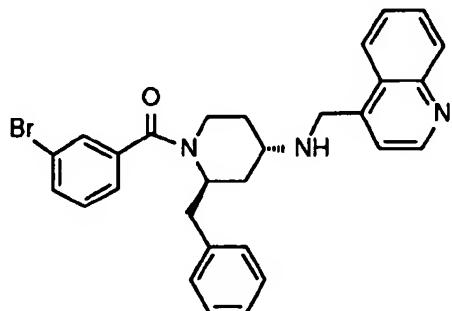
5  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-(3-toluoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2a werden 96 mg (0.70 mMol) m-Toluylsäure zuerst mit 2 ml (27 mMol) Thionylchlorid und anschliessend mit 200 mg (0.468 mMol)  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin und 118  $\mu$ l (0.842 mMol) Triethylamin zur Titelverbindung umgesetzt (251 mg, 98%). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.51$ , FD-MS:  $M^+=545$ .

10 Beispiel 46:  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-(3-brombenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin.

Analog Beispiel 2 werden 0.271 g (0.444 mMol)  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-(3-brombenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.067 g (1.78 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

20



25

30 (0.212 g, 93%) als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.29$ , FD-MS:  $M^+=513$ , 515.

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

35  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-(3-brombenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

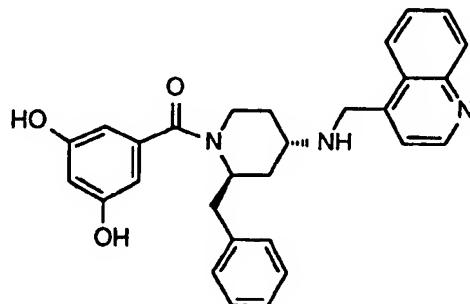
Analog Beispiel 2a werden 141 mg (0.70 mMol) m-Brombenzoësäure zuerst mit 2 ml (27 mMol) Thionylchlorid und anschliessend mit 200 mg (0.468 mMol)  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin und 118  $\mu$ l (0.842 mMol) Triethylamin zur Titelverbindung umgesetzt (271 mg, 95%). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.71$ , FD-MS:  $M^+=609$ , 611.

40

Beispiel 47:  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-(3,5-dihydroxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin.

Analog Beispiel 2 werden 0.097 g (0.172 mMol)  $(2R^*,4S^*)$ -2-Benzyl-1-(3,5-dihydroxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.026 g (0.688 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

50



55

(0.023 g, 29%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1)  $R_f=0.57$ , FD-MS:  $M^+=467$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

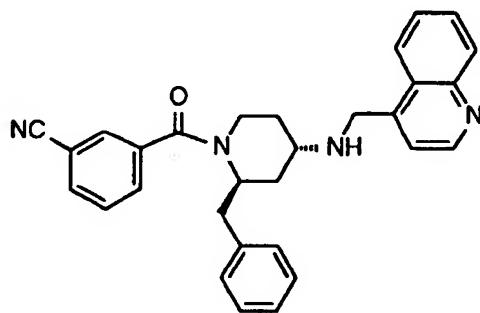
5 (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dihydroxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 4a werden 200 mg (0.467 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 87 mg (0.562 mMol) 3,5-Dihydroxybenzoësäure, 143 mg (0.561 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 144  $\mu$ l (1.03 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung (99 mg, 38%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.41$ , FD-MS:  $M^+=563$ .

Beispiel 48: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-cyanbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin.

15 Analog Beispiel 2 werden 0.248 g (0.446 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-cyanbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.068 g (1.78 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

20



25

30

(0.157 g, 62%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.51$ , FD-MS:  $M^+=460$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

35 (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-cyanbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 4a werden 200 mg (0.467 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 69 mg (0.514 mMol) 3-Cyanbenzoësäure, 143 mg (0.561 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 144  $\mu$ l (1.03 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung (250 mg, 96%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.53$ , FD-MS:  $M^+=556$ .

Beispiel 49: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin.

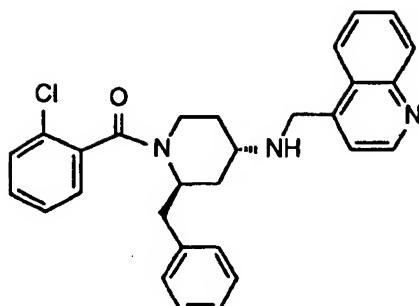
45 Analog Beispiel 2 werden 0.165 g (0.291 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.044 g (1.16 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

50

55

5

10



(0.109 g, 80%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.33, MS:  $M^+$ = 469, 471; IR: 3680, 1640, 1605, 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

15 Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 4a werden 200 mg (0.467 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 88 mg (0.560 mMol) 2-Chlorbenzoësäure, 143 mg (0.561 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 144  $\mu$ l (1.03 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung (179 mg, 68%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f$ =0.42, FD-MS:  $M^+$ = 565, 567.

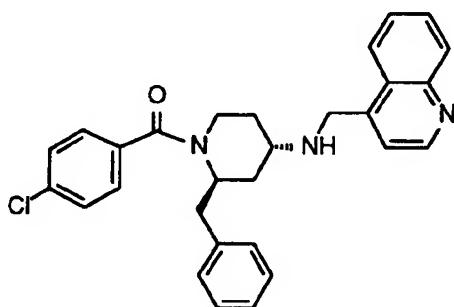
25 Beispiel 50: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin.

Analog Beispiel 2 werden 0.202 g (0.291 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.054 g (1.43 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

30

35

40



(0.136 g, 81%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.17, FD-MS:  $M^+$ = 469, 471; IR: 3675, 1625, 1595, 1570  $\text{cm}^{-1}$ .

45 Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 4a werden 200 mg (0.467 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 88 mg (0.560 mMol) 4-Chlorbenzoësäure, 143 mg (0.561 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 144  $\mu$ l (1.03 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung (210 mg, 80%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.44, FD-MS:  $M^+$ = 565, 567.

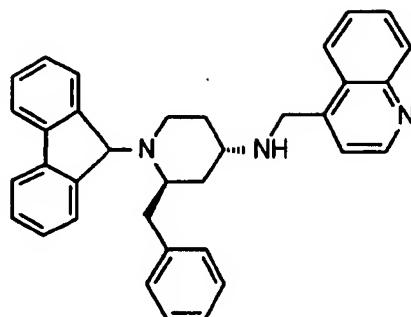
55 Beispiel 51: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(9-fluorenyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 40 werden 130 mg (0.219 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(9-fluorenyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 500  $\mu$ l (0.500 mMol) 1N Natronlauge in 1 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Me-

thanol umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

5

10



15 (49 mg, 45%) als weissen Schaum. DC: Toluol/Ethylacetat (1:1)  $R_f=0.26$ ; FD-MS:  $M^+=495$ .  
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(9-fluorenyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

20 Analog Beispiel 25a werden 200 mg (0.467 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 138 mg (0.561 mMol) 9-Bromfluoren und 155 mg (1.12 mMol) Kaliumcarbonat in 2.5 ml Aceton umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung (131 mg, 47%) als Öl. DC: Toluol/Ethylacetat (1:1)  $R_f=0.43$ ; FD-MS:  $M^+=591$ .

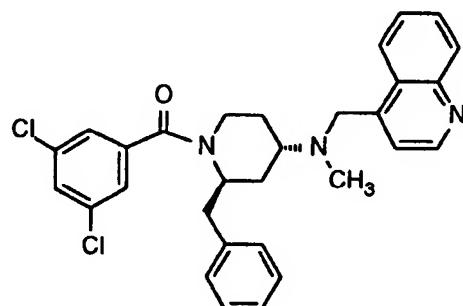
25 Beispiel 52: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-methyl-4-piperidinamin

30 Zur Lösung von 150 mg (0.297 mMol) (2S\*,4R\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin in 2 ml 1,2-Dimethoxyäthan werden bei 0°C 13.4 mg (0.446 mMol) einer 80%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl (mit Hexan aufgeschlemmt und abdekantert) in einer Portion zugegeben. Nach 10 Minuten bei 0°C lässt man 30 Minuten bei RT röhren, kühlt wieder auf 0°C ab und gibt 22 µl (0.357 mMol) Methyliodid dazu. Nun wird 96 Stunden bei RT gerührt. Man zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und chromatographiert den Rückstand mit Toluol/Ethylacetat (1:1) an Kieselgel. Man erhält die Titelverbindung

35

40

45



(20 mg, 13%) als weissen Schaum. DC: Toluol/Ethylacetat (1:1)  $R_f=0.45$ ; FD-MS:  $M^+=517, 519$ .

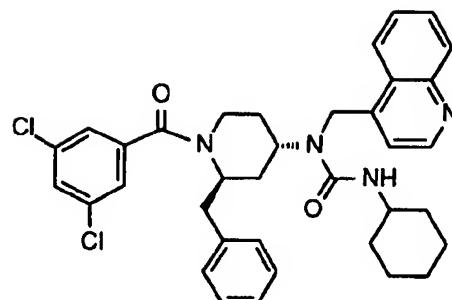
50 Beispiel 53: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-cyclohexylcarbamoyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 16a werden 200 mg (0.396 mMol) (2S\*,4R\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin mit 66 µl (0.515 mMol) Cyclohexylisocyanat umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

55

5

10



als weisse Kristalle (165 mg, 66%) vom Schmelzpunkt 229°C (Zersetzung). DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.44$ , FD-MS:  $M^+= 628, 630$ .

15

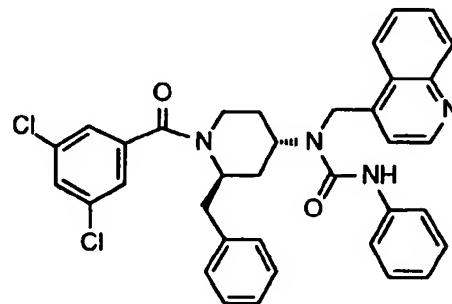
Beispiel 54: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorobenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-phenylcarbamoyl-4-piperidinamin

20

Analog Beispiel 16a werden 200 mg (0.396 mMol) (2S\*,4R\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorobenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin mit 45 mg (0.377 mMol) Phenylisocyanat umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

25

30



35

als festen Rückstand (129 mg, 52%). DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.42$ , FD-MS:  $M^+= 622, 624$ .

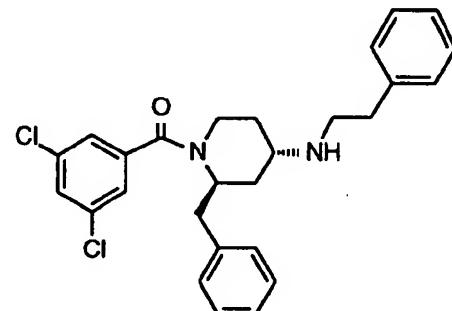
Beispiel 55: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorobenzoyl)-N-(2-phenylethyl)-4-piperidinamin

40

Analog Beispiel 2 werden 0.130 g (0.231 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorobenzoyl)-N-(2-phenylethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.035 g (0.923 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

45

50



55

(0.101 g, 94%) als Öl. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.34$ , FD-MS:  $M^+= 466, 468$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

a) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-N-(2-phenylethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 11a werden 1g (3.44 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-4-piperidinamin mit 1 ml (4.48 mMol) Phenylacetalddehyd, 0.433 g (6.89 mMol) Natriumcyanoborhydrid, 0.791 g (9.64 mMol) Natriumacetat und 434 µl Essigsäure zur Titelverbindung umgesetzt (805 mg, 60%). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.35, FD-MS:  $M^+$ = 394.

b) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-N-(2-phenylethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2h werden 618 mg (1.57 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-N-(4-chinolylmethoxy)-4-piperidinamin mit 240 µl (1.72 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid und 284 µl (2.04 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als weissen Schaum (572 mg, 75%). DC: Toluol/Ethylacetat (9:1)  $R_f$ =0.47, FD-MS:  $(M+H)^+$  = 491.

c) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(2-phenylethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

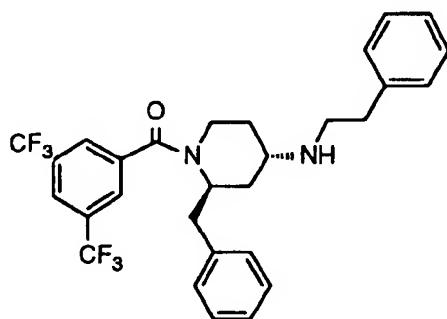
Analog Beispiel 38d werden 615 mg (1.25 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-t-butyloxycarbonyl-N-(2-phenylethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 1.9 ml (25 mMol) Trifluoressigsäure umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als Öl (308 mg, 63%). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f$ =0.63, FD-MS:  $M^+$ = 390.

d) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-phenylethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2a werden 189 mg (0.992 mMol) 3,5-Dichlorbenzoësäure zuerst mit 0.108 ml (1.49 mMol) Thionylchlorid und anschliessend mit 155 mg (0.397 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(2-phenylethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin und 166 µl (1.19 mMol) Triethylamin zur Titelverbindung umgesetzt (135 mg, 60%). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.70, FD-MS:  $M^+$ = 562, 564.

Beispiel 56: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-N-(2-phenylethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2 werden 0.190 g (0.301 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-N-(2-phenylethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.046 g (1.21 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



(0.123 g, 76%) als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.22, FD-MS:  $M^+$ = 534, IR: 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

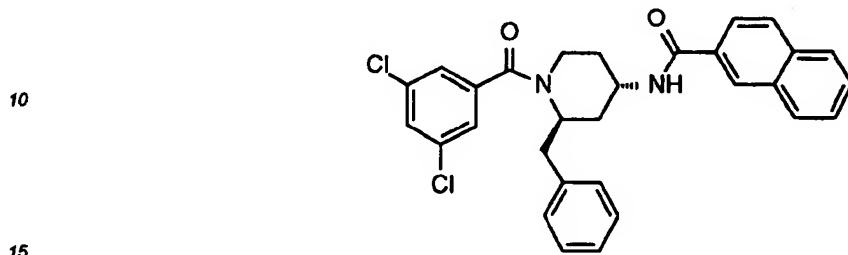
Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-N-(2-phenylethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 4a werden 150 mg (0.384 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(2-phenylethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 93 mg (0.461 mMol) 3,5-Bis-(trifluormethyl)-benzoësäure, 117 mg (0.461 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 118 µl (0.845 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung (191 mg, 79%) als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f$ =0.79, FD-MS:  $M^+$ = 630.

Beispiel 57: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-naphthoyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2a werden 142 mg (0.825 mMol) 2-Naphthoësäure zuerst mit 2 ml (27 mMol) Thionylchlorid und anschliessend mit 200 mg (0.550 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin und 138 µl (0.991 mMol) Triethylamin zur Titelverbindung



umgesetzt (272 mg, 96%). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.73$ , FD-MS:  $(M+H)^+= 516, 518, 520$ , IR: 3420, 1625  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

20

a) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-4-piperidinazid

Analog Beispiel 38d werden 15g (38.3 mMol) des Gemisches aus Beispiel 2e mit 70 ml Trifluoressigsäure umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung (7.15 g, 87%) als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1)  $R_f=0.57$ , FD-MS:  $M^+= 216$ .

b) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinazid

Analog Beispiel 2a werden 6.62 g (34.7 mMol) 3,5-Dichlorbenzoësäure zuerst mit 3.78 ml (52.0 mMol) Thionylchlorid und anschliessend mit 3.0 g (13.9 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-4-piperidinazid und 5.8 ml (41.6 mMol) Triethylamin zur Titelverbindung umgesetzt (5.18 g, 96%). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f=0.77$ , DCI-MS:  $(M+H)^+= 389, 391$ .

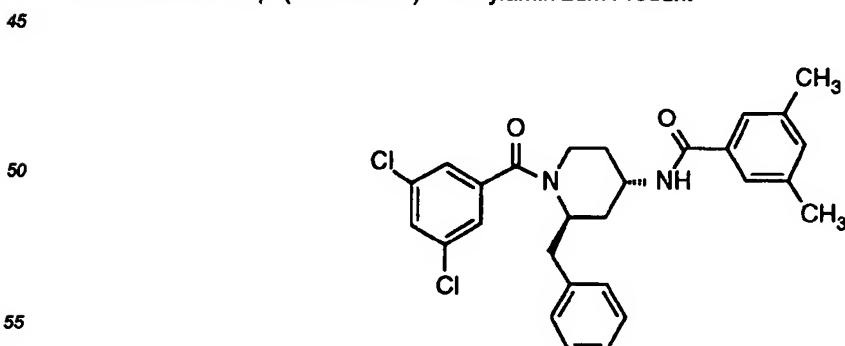
c) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2f werden 11.0 g (28.3 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinazid mit 10% Pd/C hydriert. Man erhält die Titelverbindung (8.76 g, 85%) als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1)  $R_f=0.40$ , FD-MS:  $M^+= 362, 364$ .

40

Beispiel 58: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2a werden 124 mg (0.825 mMol) 3,5-Dimethylbenzoësäure zuerst mit 2 ml (27 mMol) Thionylchlorid und anschliessend mit 200 mg (0.550 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin und 138 µl (0.991 mMol) Triethylamin zum Produkt

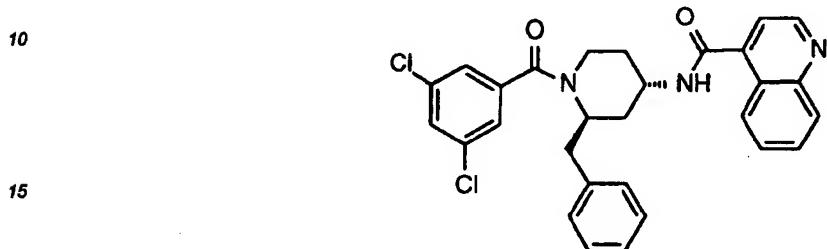


umgesetzt (200 mg, 73%). DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f=0.61$ , FD-MS:

$(M+H)^+ = 494, 496$ ; IR: 3420, 1625  $\text{cm}^{-1}$

Beispiel 59: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylcarbonyl)-4-piperidinamin

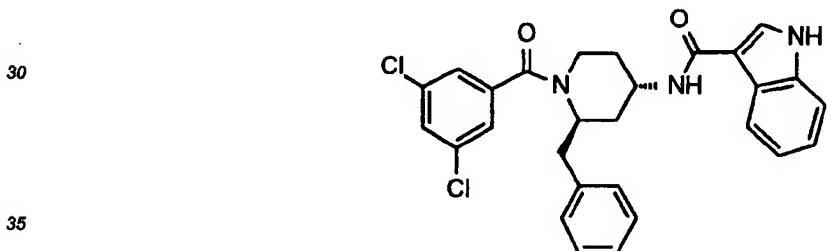
5 Analog Beispiel 4a werden 200 mg (0.550 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidin-  
amin mit 105 mg (0.660 mMol) Chinolin-4-carbonsäure, 168 mg (0.661 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phos-  
phinsäurechlorid und 169  $\mu\text{l}$  (1.21 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



(278 mg, 97%) als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f = 0.45$ , FD-MS:  $M^+ = 517, 519$ ; IR: 3395, 1755, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

Beispiel 60: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3-indolylcarbonyl)-4-piperidinamin

25 Analog Beispiel 4a werden 200 mg (0.550 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidin-  
amin mit 106 mg (0.661 mMol) Indol-3-carbonsäure, 168 mg (0.661 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phos-  
phinsäurechlorid und 169  $\mu\text{l}$  (1.21 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

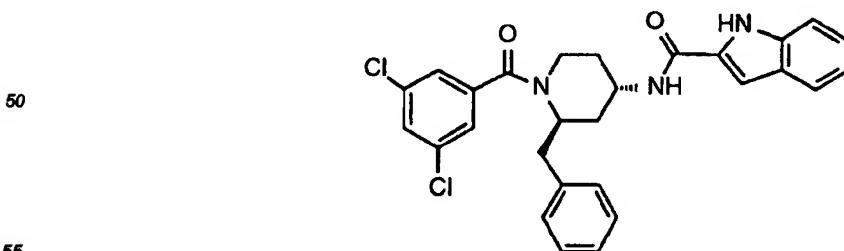


(92 mg, 33%) als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (350:50:1)  $R_f = 0.61$ , FD-MS:  $M^+ = 505, 507$ ; IR: 3450, 3260, 1770, 1635  $\text{cm}^{-1}$ .

40

Beispiel 61: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-indolylcarbonyl)-4-piperidinamin

45 Analog Beispiel 4a werden 200 mg (0.550 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidin-  
amin mit 106 mg (0.661 mMol) Indol-2-carbonsäure, 168 mg (0.661 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phos-  
phinsäurechlorid und 169  $\mu\text{l}$  (1.21 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

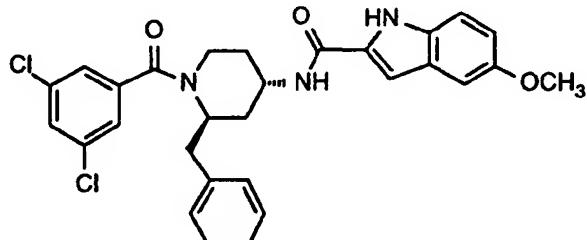


(89 mg, 32%) als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 254°C. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f = 0.56$ , FD-MS:  $M^+ = 505, 507$ ; IR: 3430, 3290, 1625  $\text{cm}^{-1}$ .

Beispiel 62: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(5-methoxy-2-indolylcarbonyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 4a werden 200 mg (0.550 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin mit 126 mg (0.661 mMol) 5-Methoxy-indol-2-carbonsäure, 168 mg (0.661 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 169 µl (1.21 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

10



15

(118 mg, 41%) als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 251°C. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f$ =0.81, FD-MS:  $M^+$ = 535, 537; IR: 3440, 3280, 1625  $\text{cm}^{-1}$ .

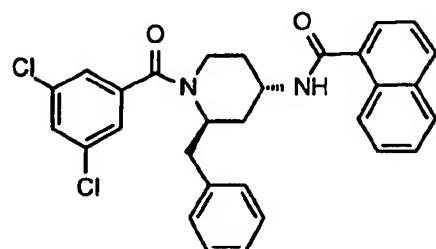
20

Beispiel 63: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(1-naphthoyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 39a werden 150 mg (0.431 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin mit 75 µl (0.495 mMol) 1-Naphthoylchlorid und 81 µl (0.578 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

25

30



35

(208 mg, 97%) als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.85, FD-MS:  $M^+$ = 516, 518; IR: 3680, 3400, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

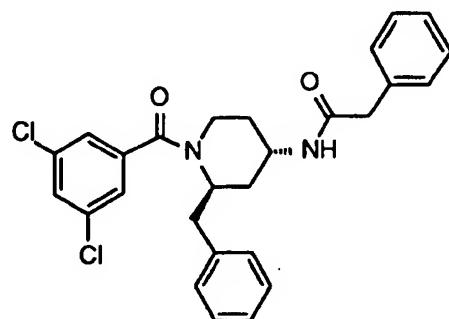
40

Beispiel 64: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(phenylacetyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 39a werden 200 mg (0.551 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin mit 88 µl (0.661 mMol) Phenylacetylchlorid und 108 µl (0.771 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

45

50



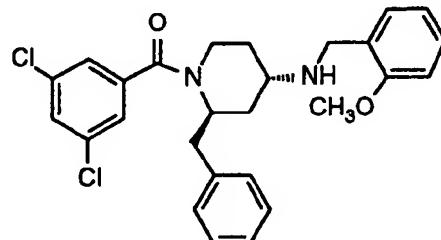
55

(127 mg, 48%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.56, FD-MS:  $M^+$ = 480, 482; IR: 3660, 3405, 1665, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

Beispiel 65: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-methoxybenzyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2g werden 200 mg (0.551 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin mit 75 mg (0.551 mMol) 2-Methoxybenzaldehyd und 90 mg Magnesiumsulfat in 2 ml Toluol umgesetzt und anschliessend mit 22 mg (0.584 mMol) Natriumborhydrid in 2 ml Methanol reduziert. Man erhält die Titelverbindung

10



15

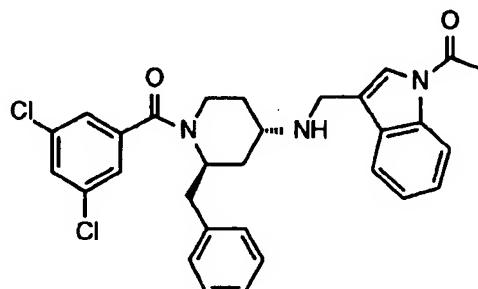
(170 mg, 64%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (700:50:1)  $R_f=0.66$ , FD-MS:  $M^+= 482, 482$ . IR:  $1620\text{ cm}^{-1}$ .

20

Beispiel 66: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3-(N-acetyl)-indolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2g werden 200 mg (0.551 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin mit 113 mg (0.606 mMol) N-Acetylindol-3-carboxaldehyd und 90 mg Magnesiumsulfat in 2 ml Toluol umgesetzt und anschliessend mit 31 mg (0.826 mMol) Natriumborhydrid in 3 ml Methanol reduziert. Man erhält die Titelverbindung

30



35

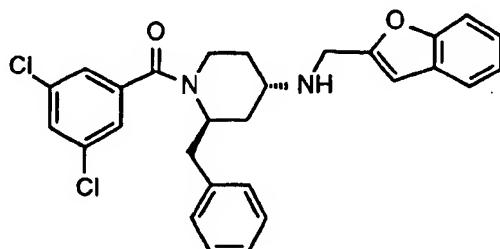
40

(30 mg, 10%) als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.57$ , FD-MS:  $M^+= 533, 535$ . IR:  $1720, 1680, 1635\text{ cm}^{-1}$ .

Beispiel 67: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-benzo[b]furanylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 2g werden 200 mg (0.551 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin mit 97 mg (0.661 mMol) Benzofuran-2-carboxaldehyd und 90 mg Magnesiumsulfat in 2 ml Toluol umgesetzt und anschliessend mit 22 mg (0.584 mMol) Natriumborhydrid in 2 ml Methanol reduziert. Man erhält die Titelverbindung

50

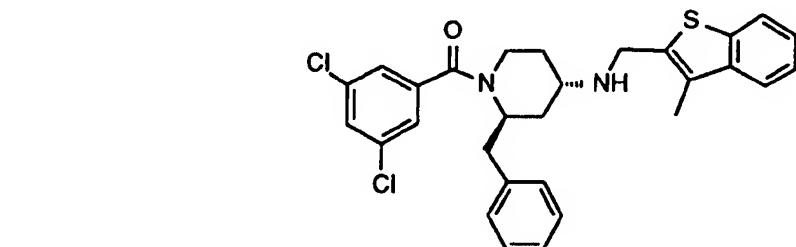


55

(150 mg, 55%) als Öl. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f$ =0.18, FD-MS:  $M^+$ = 492, 494. IR: 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

5 **Beispiel 68: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-[(3-methylbenzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-4-piperidinamin**

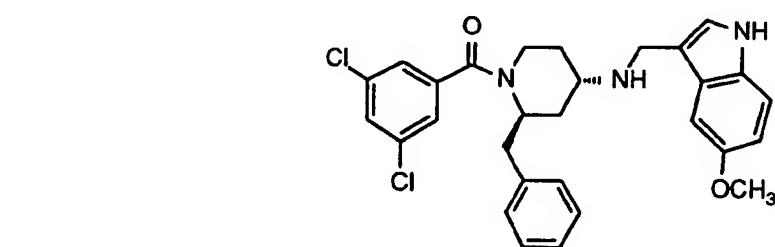
Analog Beispiel 2g werden 200 mg (0.551 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin mit 116 mg (0.661 mMol) 3-Methylbenzo[b]thiophen-2-carboxaldehyd und 90 mg Magnesiumsulfat in 2 ml Toluol umgesetzt und anschliessend mit 22 mg (0.584 mMol) Natriumborhydrid in 2 ml Methanol reduziert. Man erhält die Titelverbindung



(75 mg, 25%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (2000:50:1)  $R_f$ =0.38, FD-MS:  $M^+$ = 522, 524. IR: 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

25 **Beispiel 69: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(5-methoxyindol-3-ylmethyl)-4-piperidinamin**

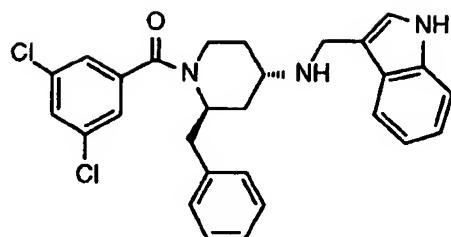
Analog Beispiel 2g werden 200 mg (0.551 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin mit 116 mg (0.661 mMol) 5-Methoxyindol-3-carboxaldehyd und 90 mg Magnesiumsulfat in 2 ml Toluol umgesetzt und anschliessend mit 22 mg (0.584 mMol) Natriumborhydrid in 2 ml Methanol reduziert. Man erhält die Titelverbindung



(98 mg, 34%) als weissen Schaum. DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f$ =0.42, FD-MS:  $M^+$ = 521, 523. IR: 3460, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

45 **Beispiel 70: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3-indolylmethyl)-4-piperidinamin**

Analog Beispiel 2g werden 200 mg (0.551 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin mit 80 mg (0.551 mMol) Indol-3-carboxaldehyd und 90 mg Magnesiumsulfat in 2 ml Toluol umgesetzt und anschliessend mit 22 mg (0.584 mMol) Natriumborhydrid in 2 ml Methanol reduziert. Man erhält die Titelverbindung

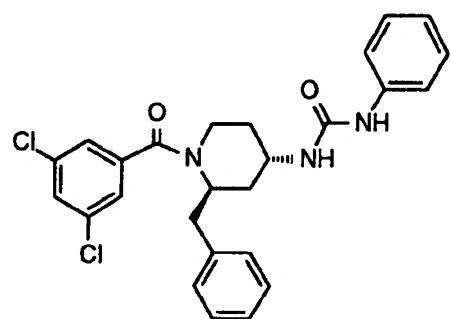


10

(75 mg, 28%) als weissen Schaum. DC: Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammonlak (400:50:1)  $R_f=0.49$ , FD-MS:  $M^+= 491, 493$ . IR: 3460, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

15 Beispiel 71: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorobenzoyl)-N-phenylcarbamoyl-4-piperidinamin

Analog Beispiel 16a werden 200 mg (0.551 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorobenzoyl)-4-piperidinamin mit 85 mg (0.716 mMol) Phenylisocyanat umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung



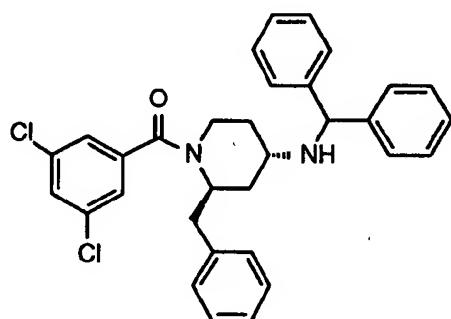
25

als weissen Schaum (160 mg, 60%). DC: Toluol/Ethylacetat (1:1)  $R_f=0.40$ , FD-MS:  $M^+= 481, 483$ ; IR: 1600 - 1690  $\text{cm}^{-1}$ .

30 Beispiel 72: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorobenzoyl)-N-diphenylmethyl-4-piperidinamin

35

Die Lösung von 200 mg (0.551 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorobenzoyl)-4-piperidinamin und 110 mg (0.606 mMol) Benzophenon in 5 ml Toluol wird 18 Stunden am Rückfluss gehalten. Danach engt man am Rotationsverdampfer ein, löst das Reaktionsgemisch in 3 ml Methanol und fügt bei RT 69 mg (1.10 mMol) Natriumcyanoborhydrid dazu. Mit 80  $\mu$ l Essigsäure wird das Reaktionsgemisch auf  $\text{pH}=5$  gestellt und 68 Stunden bei RT gerührt. Man erhält die Titelverbindung



50

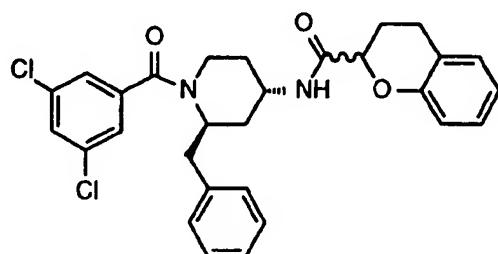
als weissen Schaum (120 mg, 41%). DC: Toluol/Ethylacetat (7:3)  $R_f=0.79$ , FD-MS:  $M^+= 528, 530$ ; IR: 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

55

Beispiel 73: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carbonyl)-4-piperidinamin

5 Zur Lösung von 108 mg (0.606 mMol) 3,4-Dihydro-2H-1-benzopyran-2-carbonsäure in 3 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C 125 mg (0.606 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, röhrt das Reaktionsgemisch eine Stunde und fügt 177 µl (1.27 mMol) Triethylamin und 200 mg (0.551 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-4-piperidinamin dazu. Man lässt auf RT erwärmen und röhrt 16 Stunden bei dieser Temperatur. Man engt am Rotationsverdampfer ein, schlemmt den Rückstand in Methylchlorid/Ether (1:1) auf und filtriert die weisse Suspension ab. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wird das Reaktionsgemisch in Methylchlorid aufgenommen, zweimal mit 10% Zitronensäure, einmal mit Wasser, einmal mit 2N Natronlauge und einmal mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Das gelbe Öl wird mit Toluol/Ethylacetat (7:3) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält das Diastereomerengemisch der Titelverbindung

15



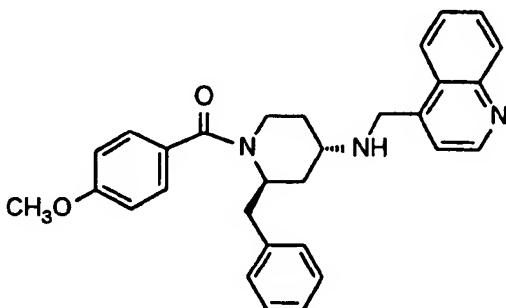
20

25 als weissen Schaum (69 mg, 24%). DC: Toluol/Ethylacetat (1:1)  $R_f=0.56$ , FD-MS:  $M^+=522, 524$ ; IR: 3410, 1675, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

Beispiel 74: (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-methoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

30 Analog Beispiel 2 werden 0.175 g (0.321 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-methoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin mit 0.047 g (1.25 mMol) Natriumborhydrid umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung

35



40

45

(0.100 g, 69%) als weissen Schaum. DC: Methylchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.21$ , FD-MS:  $M^+=465$ ; IR: 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Ausgangsverbindung dazu wird wie folgt hergestellt:

50

(2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-methoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-4-piperidinamin

55 Analog Beispiel 4a werden 200 mg (0.467 mMol) (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-N-(4-chinolylmethyl)-N-trifluoracetyl-1-piperidinamin mit 85 mg (0.562 mMol) p-Anissäure, 143 mg (0.561 mMol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid und 91 µl (0.655 mMol) Triethylamin umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung (170 mg, 65%) als weissen Schaum. DC: Methylchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (1000:50:1)  $R_f=0.37$ , FD-MS:  $M^+=561$ .

Beispiel 75:

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 74 beschrieben kann ferner herstellen:

5 (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-benzyl-N-carbamoyl-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-phenylpropyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-phenylpropyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-methoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-methoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 10 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-methoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-methoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 15 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 20 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(3-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(3-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(3-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 25 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(3-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(4-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(4-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 30 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(4-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(4-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,3-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,3-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 35 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2,3-dimethoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2,3-dimethoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 40 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2,4-dimethoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2,4-dimethoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 45 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,5-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,5-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2,5-dimethoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2,5-dimethoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,6-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 50 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,6-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2,6-dimethoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2,6-dimethoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 55 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,3-methylendioxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,3-methylendioxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,3-methylendioxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,3-methylendioxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;



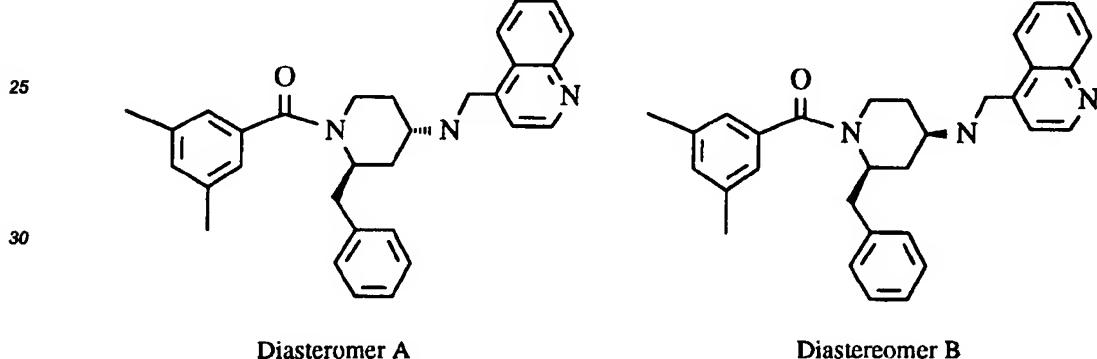




(2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(3-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-chlorbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-chlorbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[2-(4-chlorphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 5 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[2-(4-chlorphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(4-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(4-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-methoxynaphth-1-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-methoxynaphth-1-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 10 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(3,4-ethylendioxybenzyl)-4-piperidinamin und  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(3,4-ethylendioxybenzyl)-4-piperidinamin.

Beispiel 76: (2R,4S)- und (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin-dihydrochlorid

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 1.26 g (3.9 mMol) (2R,4R/S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin, erhalten als Gemisch von ca 70% (2R,4R)- und ca 30% (2R,4S)-Diastereomeren durch Reduktion mittels Boranidimethylsulfid gemäss Beispiel 1b, und unter Verwendung von insgesamt 2.26 g (14.4 mMol) Chinolin-4-carboxaldehyd ein Gemisch der Hydrochloride der beiden diastereomeren Titelverbindungen.



35 DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (90:9:1)  
 Diastereomer A (2R,4R):  $R_f = 0.5$ , MS:  $M^+ = 463$   
 Diastereomer B (2R,4S):  $R_f = 0.45$ , MS:  $M^+ = 463$ , Smp. 144-145°,  $[\alpha]_D = +25^\circ$  (c=0.94 in Ethanol)  
 Diese werden gelöst in Essigester mit etherischer HCl-Lösung behandelt, wobei man das Dihydrochlorid  
 40 der Titelverbindung erhält.  
 DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (90:9:1)  
 Diastereomer A (2R,4R):  $R_f = 0.5$ , Smp. 172-174°,  $[\alpha]_D = -55.7^\circ$  (c=1, Ethanol)  
 Diastereomer B (2R,4S):  $R_f = 0.45$ , Smp. 174-176°,  $[\alpha]_D = +18^\circ$  (c=1, Ethanol)

45 Beispiel 77: (2S,4R) und (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-phenethyl)-4-piperidinamin-hydrochlorid

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 1.87 g (5.8 mMol) (2S,4R/S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin, erhalten als Gemisch von ca 70% (2S,4S)- und ca 30% (2S,4R)-Diastereomeren durch Reduktion mittels Boranidimethylsulfid gemäss Beispiel 1b, und unter Verwendung von Phenylacetaldehyd die Hydrochloride der beiden diastereomeren Titelverbindungen.  
 DC: Methylenechlorid/Methanol (98:2)  
 Diastereomer A (2S,4S):  $R_f = 0.16$ , Smp. 250-251°C,  $[\alpha]_D = +56.2^\circ$  (c= 0.980, Methanol), MS:  $M^+ = 426$  (freie Base).  
 55 Diastereomer B (2S,4R):  $R_f = 0.06$ , Smp. 250°C (Zersetzung),  $[\alpha]_D = -29.7^\circ$  (c= 0.768, Methanol), MS:  $M^+ = 426$  (freie Base).

Beispiel 78: (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 511 mg (1.59 mMol) (2R,4RS)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin unter Verwendung von Chinolin-3-carbaldehyd die Titelverbindung durch Kristallisation aus Hexan/Ethylacetat (1:1) in Form farbloser Kristalle.

DC: Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak (90:9:1)

R<sub>f</sub> = 0.5, Smp. 91-93°C, MS: M<sup>+</sup> = 463 (freie Base), [α]<sub>D</sub> = +0.7° (c = 1.09, Methanol)

Beispiel 79: (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-chinolylmethyl)-4-piperidinamin-dihydrochlorid

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 541 mg (1.68 mMol) (2R,4RS)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin unter Verwendung von Chinolin-2-carbaldehyd die Titelverbindung.

DC: Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak (90:9:1)

R<sub>f</sub> = 0.5, Zersetzungspunkt: ab 110°C, MS: M<sup>+</sup> = 463 (freie Base), [α]<sub>D</sub> = +4.8° (c = 1.105, Methanol)

Beispiel 80: (2R,4S)- und (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-benzyl-4-piperidinamin-hydrochlorid

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 0.748 g (2.32 mMol) (2R,4R/S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin, erhalten als Gemisch von ca 70% (2R,4R)- und ca 30% (2R,4S)-Diastereomeren durch Reduktion mittels Boranimethylsulfid gemäß Beispiel 1b, und unter Verwendung von Benzaldehyd die Hydrochloride der beiden diastereomeren Titelverbindungen.

DC: Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak (95:4.5:0.5)

Diastereomer A (2R,4R): R<sub>f</sub> = 0.45, Smp. 244-246°C, [α]<sub>D</sub> = -50.4° (c = 0.979, Chloroform),

MS: M<sup>+</sup> = 412 (freie Base).

Diastereomer B (2R,4S): R<sub>f</sub> = 0.33, amorph.

[α]<sub>D</sub> = +7.9° (c = 1.0, Chloroform), MS: M<sup>+</sup> = 412 (freie Base).

Beispiel 81: (2S,4R)- und (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-benzyl-4-piperidinamin-hydrochlorid

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4.5 g (13.95 mMol) (2S,4R/S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin, erhalten als Gemisch von ca 70% (2S,4S)- und ca 30% (2S,4R)-Diastereomeren durch Reduktion mittels Boranimethylsulfid gemäß Beispiel 1b, und unter Verwendung von Benzaldehyd die Hydrochloride der beiden diastereomeren Titelverbindungen.

DC: Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak (95:4.5:0.5)

Diastereomer A (2S,4S): R<sub>f</sub> = 0.45, Smp. 246-247°C, [α]<sub>D</sub> = +51.2° (c = 0.672, Chloroform),

MS: M<sup>+</sup> = 412 (freie Base).

Diastereomer B (2S,4R): R<sub>f</sub> = 0.33, amorph.

[α]<sub>D</sub> = -7.7° (c = 0.784, Chloroform), MS: M<sup>+</sup> = 412 (freie Base).

Beispiel 82: (2R,4S)- und (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-pyridylmethyl)-4-piperidinamin-dihydrochlorid

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 100mg (0.279 mMol) (2R,4R/S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin, erhalten als Gemisch von ca 70% (2R,4R)- und ca 30% (2R,4S)-Diastereomeren durch Reduktion mittels Boranimethylsulfid gemäß Beispiel 1b, und unter Verwendung von Pyridin-4-carbaldehyd die beiden diastereomeren Titelverbindungen.

DC: Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak (90:9:1)

Diastereomer A (2R,4R): R<sub>f</sub> = 0.68, ab 142°C Zersetzung,

[α]<sub>D</sub> = -57.3° (c = 0.508, Ethanol), MS: M<sup>+</sup> = 413 (freie Base).

Diastereomer B (2R,4S): R<sub>f</sub> = 0.44, ab 145°C Zersetzung,

[α]<sub>D</sub> = +23.0° (c = 0.300, Ethanol), MS: M<sup>+</sup> = 413 (freie Base).

Beispiel 83: (2R,4S)- und (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-piperidinamin-dihydrochlorid

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 100mg (0.279 mMol) (2R,4R/S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin, erhalten als Gemisch von ca 70% (2R,4R)- und ca 30% (2R,4S)-Diastereomeren durch Reduktion mittels Boranimethylsulfid gemäß Beispiel 1b, und unter Verwendung von Pyridin-3-car-

baldehyd die beiden diastereomeren Titelverbindungen.

DC: Methylenechlorid/Methanol/conc. Ammoniak (90:9:1)

Diastereomer A (2R,4R):  $R_f = 0.68$ , ab 105°C Zersetzung,  
 $[\alpha]_D = -52.6^\circ$  (c= 1.06, Ethanol), MS:  $M^+ = 413$  (freie Base).

5 Diastereomer B (2R,4S):  $R_f = 0.44$ , ab 105°C Zersetzung,  
 $[\alpha]_D = +22.6^\circ$  (c= 1.03, Ethanol), MS:  $M^+ = 413$  (freie Base).

Beispiel 84: (2S,4R) und (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

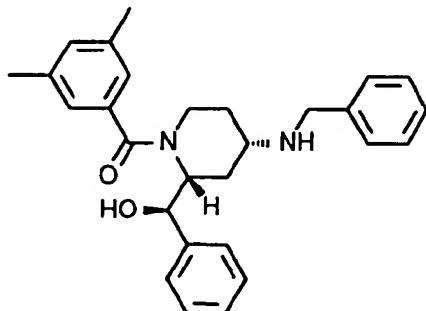
10 Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 12.1g (37.5mMol) (2S,4RS)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin, erhalten als Gemisch von ca 70% (2S,4S)- und ca 30% (2S,4R)-Diastereomeren durch Reduktion mittels Boranidimethylsulfid gemäss Beispiel 1b, und unter Verwendung von Chinolin-4-carbaldehyd die beiden diastereomeren Titelverbindungen.

15 DC: Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak (90:9:1) Diastereomer A (2S,4R):  $R_f = 0.59$ , Smp. 144-145 °C (freie Base)  $[\alpha]_D = -25.1^\circ$  (c= 1.0, Ethanol), MS:  $M^+ = 463$  (freie Base)

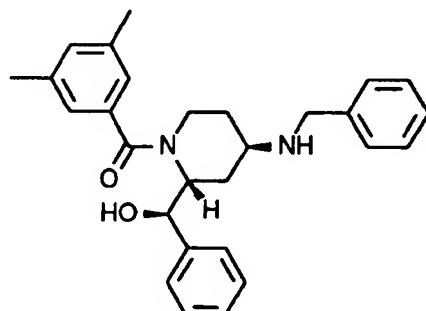
Beispiel 85: (2R\*,4S\*,1'R\*)-N-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-benzyl)-4-piperidinamin (Diastereomer A) und (2R\*,4R\*,1'R\*)-N-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidinamin (Diastereomer B)

20

25



A



B

35 Eine Lösung vom 400 mg (1.18 mMol) (2R\*,1'R\*-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidin und 139 mg (1.3 mMol) Benzylamin in Toluol/Hexan wird unter azeotroper Entfernung von Wasser 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird unter verminderterem Druck eingeengt und das zurückbleibende Öl in Methanol aufgenommen, bei 0 bis 5° mit 111 mg Natriumcyanoborhydrid (85 % in Mineralöl) versetzt und 4 Stunden bei 25° gerührt. Das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck abgezogen und das Rohprodukt in einem Gemisch von Essigsäureethylester und 10 %-iger Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderterem Druck eingedampft. Chromatographie an Silicagel mit Essigsäureethylester als Laufmittel ergibt die beiden Titelverbindungen; TLC (Essigsäureethylester):

40 Diastereomer A:  $R_f = 0.28$ ; Smp. 159-160°  
 Diastereomer B:  $R_f = 0.09$ ; Smp. 190-192°.

45 Das Ausgangsmaterial kann folgendermassen hergestellt werden:

a) 1-tert.-Butoxycarbonyl-4-piperidonethylenketal

50 Zu einer Lösung von 14.3 g 4-Piperidonethylenketal in 100 ml Toluol werden unter Rühren bei 0 bis 5° langsam 26.1 g Diteriärbutyldicarbonat, gelöst in 20 ml Toluol zugegeben. Man lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur röhren und dampft dann unter verminderterem Druck ein und destilliert unter verminderterem Druck. Man erhält 22.2 g der Titelverbindung, Sdp. 83-85° (0.2 Torr). TLC (Essigsäureethylester/Hexan; 1:3):  $R_f = 0.20$ .

55

b) (2R\*,1'R\*)-1-tert.-Butoxycarbonyl-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidon-ethylenketal (Diastereomer A) und (2R\*,1'S\*)-1-tert.-Butoxycarbonyl-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidonethylenketal (Diastereomer B)

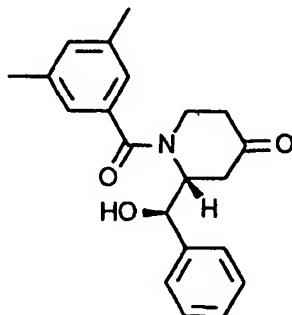
5 24.3 g (100mMol) 1-tert.-Butoxycarbonyl-4-piperidonethylenketal und 32.8 ml Tetramethylethyleniamin werden in 100 ml Diethylether gelöst, auf -70° gekühlt und langsam mit 87.5 ml (120 mMol) einer Lösung von Sekundärbutyllithium (1.4-molare Lösung in Cyclohexan/Isopentan) versetzt. Man lässt 4 Stunden bei -70° nachröhren, fügt dann in einem Guss 12.72 g (120 mMol) Benzaldehyd hinzu und lässt auf 0° erwärmen. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Chromatographie an Silicagel mit Essigsäureethylester als Laufmittel ergibt 12.2 g an Diastereomer A und 21.6 g an Diastereomer B der Titelverbindung. TLC (Essigsäureethylester/Hexan; 1:1):  
10 Diastereomer A (2R\*,1'R\*):  $R_f$  = 0.43, Smp. 133-134°  
15 Diastereomer B (2R\*,1'S\*):  $R_f$  = 0.34, Smp. 114-116°

c) 2-(1'-Hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidon

20 Eine Suspension von 2.6 g (7.44 mMol) (2R\*,1'R\*)-1-tert.-Butoxycarbonyl-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidonethylenketal in 30 ml 6N Salzsäure wird 1 Stunde auf 60° erhitzt, dann abgekühlt, mit Natriumcarbonat neutralisiert und mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält die Titelverbindung vom Smp. 124-126°;  $R_f$  = 0.26 (Methylenchlorid/Methanol/25 %-ige wässrige Ammoniaklösung, 90:9.5:0.5).

25 d) (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidon

30



35

40 Das wie vorstehend unter c) beschriebene rohe 2-(1'-Hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidon wird in einem Gemisch von 20 ml Dichlormethan und 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen, unter Rühren auf 0-5° gekühlt und innerhalb von 1.5 Stunden tropfenweise mit 1.5 g (8.9 mMol) 3,5-Dimethylbenzoylchlorid versetzt. Man lässt 1 Stunde nachröhren, verdünnt mit Essigsäureethylester, wascht nacheinander mit 1N-HCl und gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Die Titelverbindung kann durch Chromatographie an Silicagel mit Essigsäureethylester/Hexan (1:1) als Laufmittel gereinigt werden. TLC (Essigsäureethylester/Hexan; 1:1):  $R_f$  = 0.19, FD-MS:  $M^+$  = 338.

45 In analoger Weise wie vorstehend unter b), c) und d) beschrieben kann man auch die nachstehenden Verbindungen herstellen:

50 (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Bistrifluormethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl)-4-piperidon, TLC (Essigester/Hexan; 1:1):  $R_f$  = 0.35; FD-MS: 479,481;

(2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)methyl)-4-piperidon, TLC (Essigester/Hexan; 1:1):  $R_f$  = 0.16, Smp.: 222-223°;

(2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Bistrifluormethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl)-4-piperidon

(2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Bistrifluormethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)methyl)-4-piperidon

(2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-methoxyphenyl)methyl)-4-piperidon

(2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-methoxyphenyl)methyl)-4-piperidon

(2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(3-methoxyphenyl)methyl)-4-piperidon

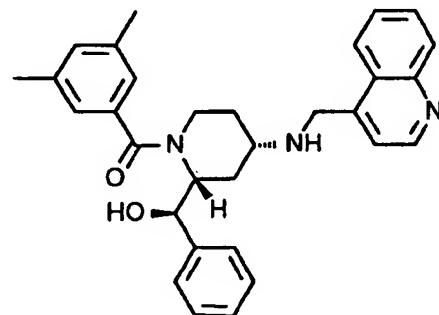
(2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(3-methoxyphenyl)methyl)-4-piperidon

(2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-trifluormethylphenyl)-methyl)-4-piperidon  
 (2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-trifluormethylphenyl)-methyl)-4-piperidon  
 (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)-methyl)-4-piperidon und  
 (2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)-methyl)-4-piperidon.

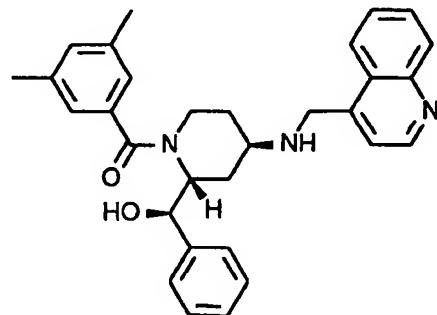
5

Beispiel 86: (2R\*,4S\*,1'R\*)-2-(1'-Hydroxy-1'-phenyl-methyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin (Diastereomer A) und (2R\*,4R\*,1'R\*)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin (Diastereomer B)

10



15



20

A

B

Die Titelverbindung kann in analoger Weise wie in Beispiel 85 beschrieben ausgehend von 4-Chinolinmethylamin hergestellt werden. Sie wird durch Säulenchromatographie an Silicagel mit Essigsäureethylester und Essigsäureethylester/Methanol (50:1) als Laufmittel in die Diastereomeren aufgetrennt und gereinigt. TLC (Essigsäureethylester):

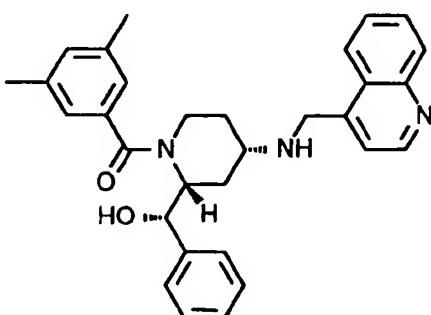
Diastereomer A (2R\*,4S\*,1'R\*):  $R_f = 0.08$ , FD-MS:  $M+ = 479$

Diastereomer B (2R\*,4R\*,1'R\*):  $R_f = 0.01$ , FD-MS:  $M+ = 479$

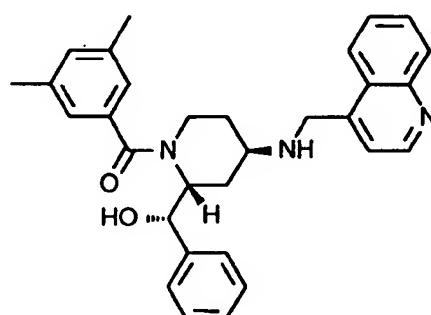
30

Beispiel 87: (2R\*,4S\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin (Diastereomer A) und (2R\*,4R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin (Diastereomer B)

35



40



45

A

B

50

Die Titelverbindung kann in analoger Weise wie in Beispiel 85 beschrieben ausgehend von 420 mg (1.24 mMol) (2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-chinolylmethylamin hergestellt werden. Sie wird durch Säulenchromatographie an Silicagel mit Essigsäureethylester und Dichlormethan/Methanol/35%-ige Ammoniaklösung (95:4.5:0.5) als Laufmittel in die Diastereomeren aufgetrennt und gereinigt. TLC (Essigsäureethylester):

Diastereomer A (2R\*,4S\*,1'S\*):  $R_f = 0.08$ , FD-MS:  $M+ = 479$

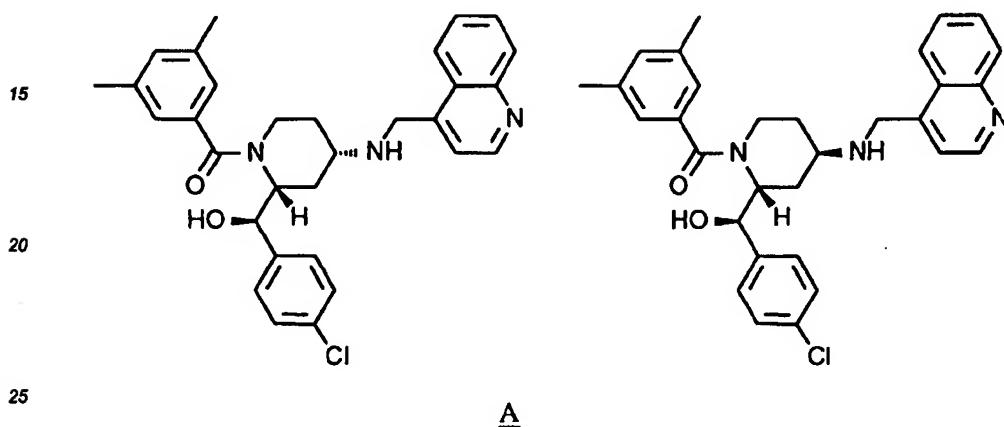
Diastereomer B (2R\*,4R\*,1'S\*):  $R_f = 0.01$ , FD-MS:  $M+ = 479$

Das Ausgangsmaterial kann z.B. folgendermassen hergestellt werden:

a) (2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidon

Die Titelverbindung wird in analoger Weise wie in Beispiel 1c beschrieben aus 860 mg (2.46 mMol) (2R\*,1'S\*)-1-tert.-Butoxycarbonyl-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidonethylenketal (Beispiel 1b) hergestellt und durch Säulenchromatographie an Silicagel mit Essigsäureethylester/Hexan (2:3) als Laufmittel gereinigt werden. TLC (Essigsäureethylester/Hexan; 1:1):  $R_f$  = 0.24; FD-MS:  $M^+ = 337$ .

Beispiel 88: (2R\*,4S\*,1'R\*)-2-(1'-Hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl)-1-(3,5-dimethyl-benzoyl)-N-(4-chinolyl-methyl)-4-piperidinamin (Diastereomer A) und (2R\*,4R\*,1'R\*)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl}-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin (Diastereomer B)



Die Titelverbindung kann in analoger Weise wie in Beispiel 1 aus 310 mg (0.833 mMol) (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl)-4-piperidon und 145 mg (0.92 mMol) 4-Chinolylmethylamin hergestellt und durch Säulenchromatographie an Silicagel mit Essigsäureethylester/Isoopropanol (95:5 - 90:10) als Laufmittel aufgetrennt und gereinigt werden. TLC (Dichlormethan/Methanol/25 %ige Ammoniaklösung (90:9.5:0.5)

Diastereomer A (2R\*,4S\*,1'R\*):  $R_f = 0.47$ , FD-MS:  $(M+1)^+ = 514$

Diastereomer B (2R\*,4R\*,1'R\*):  $R_f = 0.35$ , FD-MS:  $M^+ = 513$

Das Ausgangsmaterial kann z.B. folgendermassen hergestellt werden:

a) (2R\*,1'R\*)-1-tert.-Butoxycarbonyl-2-{1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl)-4-piperidonethylenketal (Diastereomer A) und (2R\*,1'S\*)-1-tert.-Butoxycarbonyl-2-{1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl)-4-piperidonethylenketal (Diastereomer B)

Die Titelverbindung kann in analoger Weise wie in Beispiel 1b beschrieben ausgehend von 4-Chlorbenzaldehyd hergestellt, durch Säulenchromatographie an Silicagel mit Essigsäureethylester/Hexan (1:3) als Laufmittel aufgetrennt und gereinigt werden sowie aus Essigsäureethylester/Hexan kristallisiert werden. TLC (Essigsäureethylester/Hexan; 1:1):

Diastereomer A (2R\*,1'R\*):  $R_f = 0.44$ , Smp. 129-130°

Diastereomer B (2R\*,1'S\*):  $R_f = 0.35$ , Smp. 160-161°

b) (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl)-4-piperidon

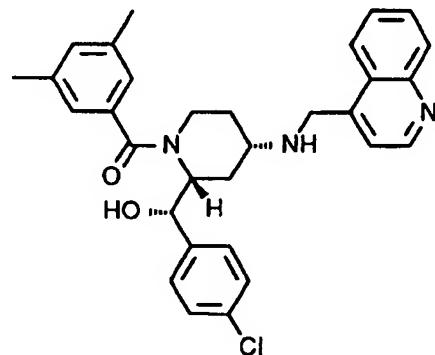
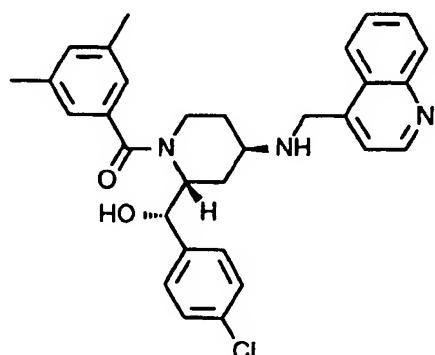
Die Titelverbindung kann in analoger Weise wie in Beispiel 1c beschrieben hergestellt werden und kristallisiert aus Essigsäureethylester. Smp. 222-225 °; TLC (Essigsäureethylester/Hexan; 1:1):  $R_f = 0.17$

Beispiel 89: (2R\*,4S\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)-methyl}-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin (Diastereomer A) und (2R\*,4R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)-methyl}-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin (Diastereomer B)

5

10

15

AB

20 Die Titelverbindung kann in analoger Weise wie in Beispiel 1 ausgehend von (2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl}-4-piperidon als Ausgangsmaterial hergestellt und durch Säulenchromatographie an Silicagel mit Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung (95:4.5:0.5) als Laufmittel aufgetrennt und gereinigt werden. TLC (Essigsäure):

25 Diastereomer A (2R\*,4S\*,1'S\*):  $R_f = 0.24$ , FD-MS:  $M+ = 514$

Diastereomer B (2R\*,4R\*,1'S\*):  $R_f = 0.06$ , FD-MS:  $M+ = 514$

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) (2R\*,1'S\*)1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl}-4-piperidon

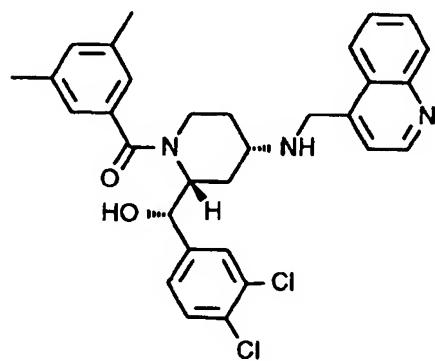
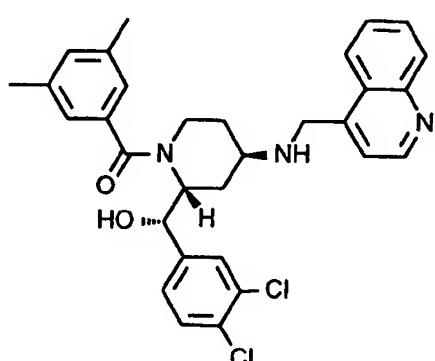
30 Die Titelverbindung wird in analoger Weise wie in Beispiel 1c beschrieben ausgehend von (2R\*,1'S\*)-1-tert.-Butoxycarbonyl-2-{1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl}-4-piperidonethylenketal (Beispiel 4a, Diastereomer B) hergestellt. Smp. 195-197°; TLC (Essigsäureethylester/Hexan; 1:1):  $R_f = 0.26$

35 Beispiel 90: (2R\*,4S\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)-methyl}-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin (Diastereomer A) und (2R\*,4R\*,1'S\*)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)methyl}-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin (Diastereomer B)

40

45

50

AB

Die Titelverbindung wird in analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben ausgehend von (2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)methyl}-4-piperidon hergestellt und durch Säulenchromatographie an Silicagel mit Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung (93:6.5:0.5) als Laufmittel aufgetrennt. TLC (Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung; 90:9.5:0.5):

Diastereomer A (2R\*,4S\*,1'S\*):  $R_f = 0.38$ ; Smp. 138-140°

Diastereomer B (2R\*,4R\*,1'S\*):  $R_f = 0.22$ ; Smp. 188-190°

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden.

a) (2R\*,1'R\*)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-{1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)methyl}-4-piperidonethylenketal (Diastereomer A) und (2R\*,1'S\*)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-{1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)methyl}-4-piperidonethylenketal (Diastereomer B)

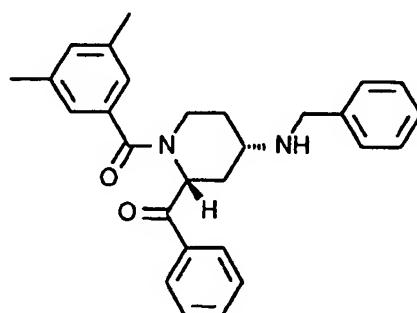
Die Titelverbindung wird in analoger Weise wie in Beispiel 1b beschrieben ausgehend von 3,4-Dichlorbenzaldehyd statt Benzaldehyd erhalten. Die Diastereomeren werden durch Säulenchromatographie an Silicagel mit Essigsäureethylester/Hexan (1:3) als Laufmittel aufgetrennt und aus Essigsäureethylester/Hexan kristallisiert. TLC (Essigsäureethylester/Hexan; 1:1):  
 10 Diastereomer A (2R\*,1'R\*):  $R_f = 0.57$ , IR-Spektrum (Methylenchlorid): 3700-3300, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
 Diastereomer B (2R\*,1'S\*):  $R_f = 0.48$ , Smp. 160-162°

b) (2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)-methyl}-4-piperidon

15 Die Titelverbindung wird in analoger Weise wie in Beispiel 1c aus (2R\*,1'S\*)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-{1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)methyl}-4-piperidonethylenketal hergestellt und aus Essigsäureethylester/Hexan kristallisiert; Smp. 152-152.5°; TLC (Essigsäureethylester/Hexan; 1:1),  $R_f = 0.24$

20 Beispiel 91: (2R\*,4S\*)-N-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-benzoyl-4-piperidinamin

Eine Lösung von 30 mg (2R\*,4R\*,1'R\*)-N-Benzyl-N-trifluoracetyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-benzoyl-4-piperidinamin in 5 ml Methanol und 1 ml 5N Natriumhydroxidlösung wird 10 Minuten auf 60° erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen, verdünnt mit 10%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und schüttelt zweimal mit Dichlormethan aus. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck zur Trockne eingedampft. Die Titelverbindung der Formel



40 wird durch Säulenchromatographie an Silicagel mit Essigsäureethylester als Laufmittel erhalten. TLC (Essigsäureethylester):  $R_f = 0.17$ ; IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1685, 1625, 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

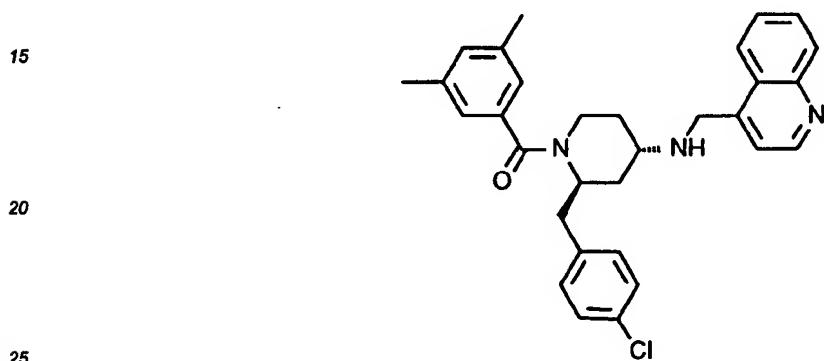
Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen erhalten werden:

a) (2R\*,4R\*,1'R\*)-N-Benzyl-N-trifluoracetyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-benzoyl-4-piperidinamin

45 Eine Lösung von 80 mg (0.19 mMol) (2R\*,4R\*,1'R\*)-N-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidinamin (Beispiel 1, Diastereomer B) in 1 ml Pyridin wird bei 0° mit 0.167 ml Trifluoracetanhydrid versetzt und 2 Stunden bei 0° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Diethylether und Wasser verdünnt und in die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit 4N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird zur Entfernung zweifach trifluoracetylierter Nebenprodukte in 3 ml Ethanol und 0.5 ml Triethylamin auf 55° erhitzt und erneut unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 3 ml Dichlormethan, enthaltend 3 Å Molekularsieb aufgenommen und mit 5 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und 100 mg Morphin-N-oxid versetzt. Man lässt 16 Stunden röhren, filtriert, verdünnt mit Dichlormethan, wäscht nacheinander mit Natriumhydrogensulfatlösung, gesättigter Kochsalzlösung und 5%-iger Kupfersulfatlösung, trocknet über Natriumsulfat, dampft unter verminderter Druck ein und kristallisiert aus Diethylether/Hexan; Smp. 138-139°; TLC (Essigsäureethylester/Hexan; 1:1):  $R_f = 0.71$ .

Beispiel 92: (2R\*,4S\*)-2-(4-Chlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin

Ein Gemisch von 550 mg (1.54 mMol) (2R\*,4S\*)-2-(4-Chlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin und 242 mg (1.54 mMol) 4-Chinolinecarboxaldehyd wird in 30 ml Toluol gelöst und unter verminderter Druck zur Trockne eingedampft. Dies wird noch zweimal wiederholt. Der Rückstand wird in 10 ml Ethanol aufgenommen, mit 70 mg (1.85 mMol) Natriumboramat versetzt und 3 Stunden bei 25° gerührt. Man säuert mit 1N Salzsäure an und lässt 1 Stunde nachröhren. Das Reaktionsgemisch wird in gesättigte wässrige Natriumcarbonatlösung eingegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird zweimal aus Essigsäureethylester umkristallisiert und ergibt die Titelverbindung der Formel



in Form weißer Kristalle; Smp. 148-9°; MS: M+ 497.

Die Ausgangsstoffe können beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

30 a) N-5-(4-Chlorphenyl)pent-1-en-4-yl-3,5-dimethylbenzamid

Zu einer bei 0° gerührten Lösung von 5.0 g (25.6 mMol) N-[1-(4-Chlorphenyl)-pent-4-en-2-yl]amin und 5.33 ml (38.4 mMol) Triethylamin in 100 ml Dichlormethan werden innerhalb von 2 Stunden 4.3 g (25.6 mMol) 3,5-Dimethylbenzoylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch 1 Stunde weitergerührt, mit 1N Salzsäure versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Das Rohprodukt wird aus Essigsäureethylester/Hexan kristallisiert und ergibt 7.36 g (88 %) weiße Kristalle; Smp. 116-118°; TLC (Hexan/Essigsäureethylester, 3:1):  $R_f = 0.37$

40 b) N-(5-(4-Chlorphenyl)pent-1-en-4-yl)-N-ethoxymethyl-3,5-dimethylbenzamid

Zu einer heftig gerührten Lösung von 5.5 g (16.8 mMol) N-(5-(4-Chlorphenyl)pent-1-en-4-yl)-3,5-dimethylbenzamid und 100 mg Benzyltributylammoniumchlorid in 15 ml 50 %-iger wässriger Natriumhydroxidlösung und 15 ml Dichlormethan werden bei 0-5° innerhalb von 2 Stunden 2.36 ml (25.2 mMol) Chlormethylethylether in kleinen Portionen zugegeben. Die organische Phase wird in Dichlormethan und Wasser aufgenommen, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Silicagel mit Essigsäureethylester/Hexan (1:4) als Laufmittel chromatographisch gereinigt; TLC (Essigsäureethylester/Hexan; 1:3):  $R_f = 0.50$ ;  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Gemisch von Rotameren,  $\delta = 7.31-7.18$  (m, 4H), 7.04-6.85 (m, 2.6H), 6.42 (br. s, 0.4H), 5.92-5.60 (m, 1H), 5.20-5.02 (m, 2H), 4.54-4.24 (m, 2H), 3.96-3.67 (m, 1H), 3.25-2.40 (m, 6H), 2.28 (s, ca 5H), 2.24 (s, ca 1H), 1.34-1.21 (m, ca 0.5H), 1.08 (t,  $J = 7$ , ca 2.5 H).

c) (2R\*,4S\*)-2-(4-Chlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-acetyl-4-piperidinamin

55 Zu einer auf -20° gekühlten Lösung von 1.0 g N-(5-(4-Chlorphenyl)pent-1-en-4-yl)-N-ethoxymethyl-3,5-dimethylbenzamid in Acetonitril gibt man nacheinander 0.61 ml Zinntrichlorid und 0.24 ml Acetanhydrid. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei -20° und 1 Stunde bei 25° nachgerührt, in gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Essigsäureethylester ausgezogen. Die organische Phase wird

abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck zur Trockne eingedampft. Die rohe Titelverbindung (oranges Öl) wird durch Chromatographie an Silicagel mit Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung (95:5:0.1) als Laufmittel vereinigt. TLC (Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung; 90:10:0.1):  $R_f$  = 0.45; FD-MS: M+ = 398

5

d) (2R\*,4S\*)-2-(4-Chlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin

Eine Suspension von 730 mg (1.83 mMol) (2R\*,4S\*)-2-(4-Chlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-acetyl-4-piperidinamin in 6N Salzsäure wird 16 Stunden auf 100° erhitzt, wobei der Ausgangsstoff in Lösung geht.

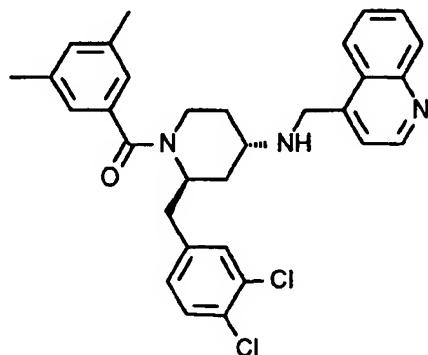
10 Das Reaktionsgemisch wird mit 10 %-iger wässriger Natriumcarbonatlösung basisch gestellt und mit Essigsäureethylester ausgezogen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck zur Trockne eingedampft. Die rohe Titelverbindung wird an Silicagel mit Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung (90:10:0.1) als Laufmittel chromatographisch gereinigt und als fast farbloses Harz erhalten. TLC (Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung; 90:10:0.1):  $R_f$  = 0.26; FD-MS: (M+1)+ = 357

15

Beispiel 93: (2R\*,4S\*)-2-(3,4-Dichlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Die Titelverbindung der Formel

20



35

kann in analoger Weise wie in Beispiel 8 ausgehend von (2R\*,4S\*)-2-(3,4-Dichlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin als Ausgangsstoff hergestellt werden: Smp. 121-124°; TLC (Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung; 90:9.5:0.5):  $R_f$  = 0.30; FD-MS: M+ = 531/533

Der Ausgangsstoff kann wie folgt hergestellt werden:

40

a) N-(5-(3,4-Dichlorphenyl)pent-1-ene-4-yl)-3,5-dimethylbenzamid

Die Titelverbindung wird in 93 %-iger Ausbeute in analoger Weise wie in Beispiel 8a beschrieben erhalten; Smp. 155-157°; IR-Spektrum (KBr): 3230, 1625, 1595  $\text{cm}^{-1}$ ; TLC (Hexan/Essigsäureethylester; 2:1):  $R_f$  = 0.46

45

b) N-(5-(3,4-Dichlorphenyl)pent-1-ene-4-yl)-N-ethoxymethyl-3,5-dimethylbenzamid

Die Titelverbindung wird in analoger Weise wie in Beispiel 8b beschrieben erhalten; IR-Spektrum (Film): 1640, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ; TLC (Hexan/Essigsäureethylester; 2:1):  $R_f$  = 0.58

50

c) (2R\*,4S\*)-N-Acetyl-2-(3,4-dichlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin

Die Titelverbindung wird in analoger Weise wie in Beispiel 8c beschrieben erhalten; IR-Spektrum (KBr): 3260, 1655, 1605, 1595, 1540  $\text{cm}^{-1}$  (KBr); TLC (Dichlormethan/Methanol; 10:1);  $R_f$  = 0.32

55

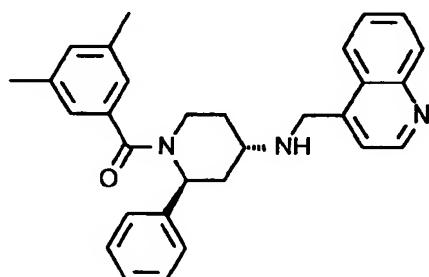
d) (2R\*,4S\*)-2-(3,4-Dichlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin

Die Titelverbindung wird in analoger Weise wie in Beispiel 8d beschrieben erhalten; TLC (Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung; 300:25:3):  $R_f$  = 0.46

Beispiel 94: (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-phenyl-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin

Eine Suspension von 211 mg (0.60 mMol) (2R\*,4S\*)-N-Acetyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-phenyl-4-piperidinamin in 8 ml 6N Salzsäure wird unter Inertgas 16 Stunden auf 100° erhitzt, wobei sich der Ausgangsstoff 5 vollständig auflöst. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen, neutralisiert mit Natriumcarbonatlösung und extrahiert mit Essigsäureethylester. Säulenchromatographie an Silicagel mit Dichlormethan/Methanol (95:5 bis 10 90:10) als Laufmittel ergibt 135 mg Amin, welches ohne weitere Reinigung mit 60 mg (0.38 mMol) Chinolin-4-carboxaldehyd in Toluol unter azeotroper Wasserentfernung weiterumgesetzt wird. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein Öl zurück. Dieses wird in Ethanol aufgenommen und bei 0° mit 14 mg (0.38 mMol) 15 Natriumborhydrid versetzt. Nach 1.5 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit 1N Salzsäure behandelt, 1 Stunde bei 25° gerührt und schliesslich mit 10 % iger wässriger Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Man schüttelt 20 mit Essigsäureethylester aus, trennt die organische Phase ab, trocknet über Natriumsulfat und dampft unter verminderter Druck zur Trockne ein. Die Titelverbindung der Formel

15



20

25

wird durch Säulenchromatographie an Silicagel mit Dichlormethan/Isopropanol (9:1) als Laufmittel isoliert; TLC (Dichlormethan/Isopropanol; 9:1):  $R_f = 0.51$ ; FD-MS:  $M+ = 449$

Der Ausgangsstoff kann wie folgt hergestellt werden:

30

a) (2R\*,4S\*)-N-Acetyl-1-benzyloxycarbonyl-2-phenyl-4-piperidinamin

35

Zu einer Lösung von 2.03 g (9.90 mMol) N-But-3-en-1-yl-O-benzylcarboxamid und 1.14 g (10.7 mMol) Benzaldehyd in 1 ml (810.6 mMol) Acetanhydrid und 20 ml Acetonitril werden bei -20° 1.41 ml (12.0 mMol) Zinn-tetrachlorid zugegeben. Man hält 16 Stunden bei -20°, behandelt dann mit 10 %-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck zur Trockne eingedampft. Die rohe Titelverbindung wird aus Essigester/Hexan kristallisiert; Smp. 139-140°; CI-MS:  $(M+H)^+ = 353$ ,  $(M+NH_4)^+ = 370$ .

40

b) (2R\*,4S\*)-N-Acetyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-phenyl-4-piperidinamin

45

Eine Lösung von 496 mg (1.41 mMol) (2R\*,4S\*)-N-Acetyl-1-benzyloxycarbonyl-2-phenyl-4-piperidinamin in 30 ml Ethanol und 8 ml 1N Salzsäure wird mit 50 mg 10 %-ige Pd/C-Katalysator versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Der Katalysator wird über Dia-tomeenerde abfiltriert und das Filtrat unter verminderter Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 5 ml Dichlormethan und 5 ml 10 %-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und unter Rühren bei 0° innerhalb von 1 Stunde langsam mit 285 mg (1.69 mMol) 3,5-Dimethylbenzoylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck zur Trockne eingedampft. Die Titelverbindung kristallisiert aus Essigsäureethylester, Smp. 201-203°; CI-MS:  $(M+H)^+ = 351$ .

50

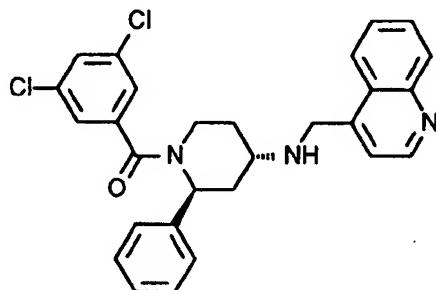
Beispiel 95: (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dichlorbenzoyl)-2-phenyl-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin

Die Titelverbindung der Formel

55

5

10



kann in analoger Weise wie in Beispiel 10 beschrieben erhalten werden; TLC (Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung; 90:9.5:0.5):  $R_f = 0.46$ ; FD-MS:  $M+ = 489$ .

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

15

**a) (2R\*,4S\*)-N-Acetyl-1-(3,5-dichlorobenzoyl)-2-phenyl-4-piperidinamin**

Die Titelverbindung wird in analoger Weise wie in Beispiel 10b, ausgehend von 3,5-Dichlorbenzoylchlorid erhalten werden; Smp. 161-163°; TLC (Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung; 90:9.5:0.5):  $R_f = 0.55$ .

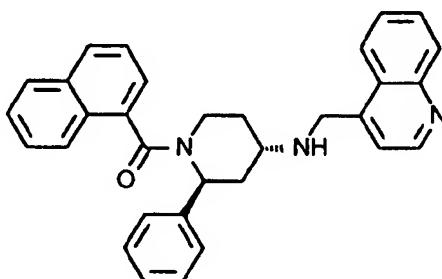
**Beispiel 96: (2R\*,4S\*)-1-(1-Naphthoyl)-2-phenyl-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin**

Die Titelverbindung der Formel

25

30

35



wird in analoger Weise wie in Beispiel 11 beschrieben erhalten; TLC (Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung, 90:9.5:0.5):  $R_f = 0.41$ ; FD-MS:  $M+ = 471$

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

40

**a) (2R\*,4S\*)-N-Acetyl-1-(1-naphthoyl)-2-phenyl-4-piperidinamin**

Die Titelverbindung wird in analoger Weise wie in Beispiel 10b beschrieben erhalten; TLC (Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung, 90:9.5:0.5):  $R_f = 0.42$ .

45

**Beispiel 97: (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1-naphthyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin**

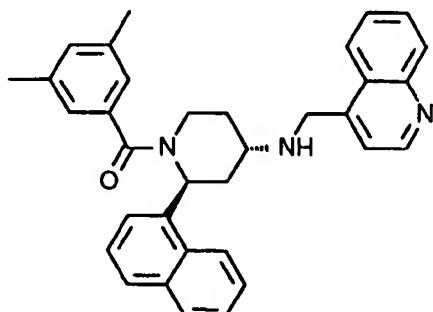
Die Titelverbindung der Formel

50

55

5

10



wird in analoger Weise wie in Beispiel 10 beschrieben erhalten; TLC (Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung, 90:9.5:0.5):  $R_f = 0.50$  FD-MS:  $M+ = 499$

15 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

a) (2R\*,4S\*)-N-Acetyl-1-benzyloxycarbonyl-2-(1-naphthyl)-4-piperidinamin

20 Die Titelverbindung wird in analoger Weise wie in Beispiel 10a beschrieben, ausgehend von Naphthalin-1-carboxaldehyd statt Benzaldehyd erhalten; (Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung, 90:9.5:0.5):  $R_f = 0.31$  FD-MS:  $M+ = 402$ .

b) (2R\*,4S\*)-(N)-Acetyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-(1-naphthyl)-4-piperidinamin

25 Die Titelverbindung wird in analoger Weise wie in Beispiel 10b beschrieben erhalten; TLC (Dichlormethan/Methanol/25 %-ige Ammoniaklösung, 90:9.5:0.5):  $R_f = 0.26$  FD-MS:  $M+ = 400$ .

Beispiel 98:

30 In analoger Weise wie in den Beispielen 85 bis 97 beschrieben kann man auch die folgenden Verbindungen herstellen:

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2-naphthyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-methoxyphenylmethyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(3-methoxyphenylmethyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-nitrobenzyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-trifluormethylphenylmethyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2,4-dichlorphenylmethyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2-phenylethyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2-phenylethene)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-benzoyl-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2-naphthyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-methoxybenzyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(3-methoxybenzyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-nitrobenzyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2,4-dichlorbenzyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2-phenylethyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2-phenylethene)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(benzoylmethyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-chlorbenzoylmethyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin.

Beispiel 99:

55 Tabletten, enthaltend je 50 mg (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-phenethyl)-4-piperidinaminoder ein Salz, z.B. das Hydrochlorid, davon können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (10000 Tabletten)

|    |                              |
|----|------------------------------|
|    | Wirkstoff                    |
|    | 500,0 g                      |
| 5  | Lactose                      |
|    | 500,0 g                      |
|    | Kartoffelstärke              |
|    | 352,0 g                      |
|    | Gelatine                     |
| 10 | 8,0 g                        |
|    | Talk                         |
|    | 60,0 g                       |
|    | Magnesiumstearat             |
|    | 10,0 g                       |
| 15 | Siliciumdioxid (hochdispers) |
|    | 20,0 g                       |
|    | Ethanol                      |
|    | q.s.                         |

Der Wirkstoff wird mit der Lactose und 292 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer ethanolischen Lösung der Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man den Rest der Kartoffelstärke, das Magnesiumstearat, das Talk und das Siliciumdioxid zu und presst das Gemisch zu Tabletten von je 145,0 mg Gewicht und 50,0 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilverben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

25 Beispiel 100:

Lacktabletten, enthaltend je 100 mg (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-phenethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz, z.B. das Hydrochlorid, davon können wie folgt hergestellt werden:

30 Zusammensetzung (für 1000 Lacktabletten)

|    |                              |
|----|------------------------------|
|    | Wirkstoff                    |
|    | 100,0 g                      |
|    | Lactose                      |
| 35 | 100,0 g                      |
|    | Maisstärke                   |
|    | 70,0 g                       |
|    | Talk                         |
|    | 8,5 g                        |
| 40 | Calciumstearat               |
|    | 1,5 g                        |
|    | Hydroxypropylmethylcellulose |
|    | 2,36 g                       |
|    | Schellack                    |
| 45 | 0,64 g                       |
|    | Wasser                       |
|    | q.s.                         |
|    | Methylenchlorid              |
|    | q.s.                         |

Der Wirkstoff, die Lactose und 40 g der Maisstärke werden gemischt und mit einem Kleister, hergestellt aus 15 g Maisstärke und Wasser (unter Erwärmen), befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet, der Rest der Maisstärke, der Talk und das Calciumstearat zugegeben und mit dem Granulat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten (Gewicht: 280 mg) verpresst und diese mit einer Lösung der Hydroxypropylmethylcellulose und des Schellacks in Methylenchlorid lackiert; Endgewicht der Lacktablette: 283 mg

55 Beispiel 101:

Gelatinesteckkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff, z.B. (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-

phenethyl)-4-piperidinaminoder ein Salz, z.B. das Hydrochlorid, davon, können z.B. folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Kapseln)

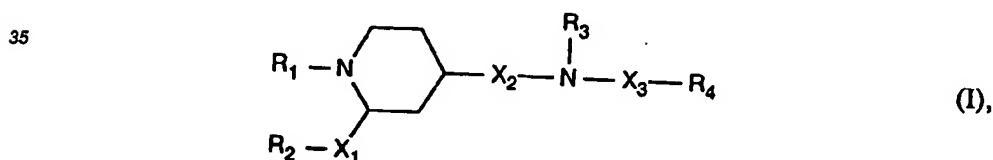
5      Wirkstoff  
100,0 g  
Lactose  
250,0 g  
10     mikrokristalline Zellulose  
30,0 g  
Natriumlaurylsulfat  
2,0 g  
Magnesiumstearat  
15     8,0 g  
Das Natriumlaurylsulfat wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,2 mm zu dem lyophilisierten Wirkstoff hinzugesiebt. Beide Komponenten werden innig vermischt. Dann wird zunächst die Lactose durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,6 mm und dann die mikrokristalline Zellulose durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,9 mm hinzugesiebt. Daraufhin wird erneut 10 Minuten innig gemischt. Zuletzt wird das Magnesiumstearat durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,8 mm hinzugesiebt. Nach 3- minütigem weiteren Mischen werden je 390 mg der erhaltenen Formulierung in Gelatinesteckkapseln der Grösse 0 abgefüllt.

Beispiel 102:

25     In analoger Weise wie in den vorstehenden Beispielen 99 bis 101 beschrieben kann man auch pharmazeutische Präparate, enthaltend eine andere Verbindung der Formel I gemäss einem der vorhergehenden Herstellungsbeispiele herstellen.

30     Patentansprüche

1. Eine 1-Acylpiperidinverbindung der Formel I



40     worin R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aralkyl-, Aryloxyalkyl-, Heteroaralkyl-, Aroyl-, Heteroaroyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Aralkanoyl-, Heteroarylalkanoyl-, Aralkoxycarbonyl- oder Arylcaramoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten α-Aminosäure bedeutet, R<sub>2</sub> Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Alkyl, Carbamoyl oder einen gegebenenfalls durch Carboxy oder verestertes oder amidiertes Carboxy substituierten Alkanoyl- oder Alkenoylrest steht, R<sub>4</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder gegebenenfalls partiell hydrierten Heteroarylrest bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Ethylen, eine direkte Bindung, eine gegebenenfalls ketalisierte Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls veretherte Hydroxymethylengruppe darstellt, X<sub>2</sub> für Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> Carbonyl, Oxoniederalkylen, Oxo(aza)niederalkylen oder einen gegebenenfalls durch Phenyl, Hydroxymethyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder in höherer als der α-Stellung durch Hydroxy substituierten Alkylenrest darstellt, oder ein Salz davon.

45     2. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R, einen unsubstituierten oder im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Diphenyl-, Naphthyl- oder Fluorenyniederalkylrest, einen unsubstituierten oder im Phenylteil durch Halogen und/oder Triazolyl substituierten Phenoxy(niederalkylrest, einen als Heteroarylrest 6-gliedriges monocyclisches oder aus einem 6-gliedrigen und einem 5- oder 6-gliedrigen Ring aufgebautes bi-

5 cyclisches Azaheteroaryl aufweisenden Heteroarylniederalkylrest, einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Diniederalkylamino, Halogen, Cyano und/oder Trifluormethyl substituierten Benzoyl-, Naphthoyl-, Fluorenoyl oder 3- bis 8-gliedrigen Cycloalkylcarbonylrest, einen unsubstituierten oder im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl- oder Diphenylniederalkanoylrest, einen als Heteroarylrest 6- gliedrige  
10 monocyklisches oder aus einem 6-gliedrigen und einem oder zwei 5- oder 6-gliedrigen Ring(en) aufgebautes bi- oder tricyclisches Azaheteroaryl aufweisenden Heteroarylniederalkanoylrest, einen unsubstituierten oder im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl- oder N-Phenylcarbamoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten, in der Natur als Peptidbaustein vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet, R<sub>2</sub> 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch aromatisch gebundenes Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder 6-gliedrigen monocyklischen Azaheteroarylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Niederalkyl, Carbamoyl, Niederalkanoyl, Carboxyniederalkanoyl oder Carboxyniederalkenoyl, Niederalkoxycarbonylniederalkyl, Carbamoylniederalkanoyl, N-Mono- oder N,N-Di-Niederalkylcarbamoylniederalkanoyl, N-Cycloalkylcarbamoylniederalkanoyl oder N-Phenylcarbamoylniederalkanoyl steht, R<sub>4</sub> einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder Pyridylrest oder einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl C-substituierten und gegebenenfalls durch Niederalkanoyl N-substituierten, aus einem gegebenenfalls partiell hydrierten 5- oder 6-gliedrigen Mono- oder Diaza- oder Oxaheteroarylrest sowie einem 6-gliedrigen Arylrest aufgebauten Heteroarylrest bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Ethylen, eine gegebenenfalls mit einem Niederalkanol oder einem Niederalkandiol ketalisierte Carbonylgruppe, eine gegebenenfalls mit einem Niederalkanol veretherte Hydroxymethylengruppe oder eine direkte Bindung darstellt, X<sub>2</sub> für Carbonyl, Niederalkylen oder eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> Carbonyl, Oxoniederalkylen, Oxo(aza)niederalkylen oder einen unsubstituierten oder durch Phenyl oder in 1-, 2- oder, sofern vorhanden, 3-Stellung zum N-Atom durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl oder Hydroxymethyl substituierten Niederalkylenrest darstellt, oder ein Salz davon.

15  
20  
25  
30  
35  
40

3. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R<sub>1</sub> unsubstituiertes oder im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl- oder Diphenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, unsubstituiertes oder im Phenyl durch Halogen und/oder Triazolyl substituiertes Phenoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Pyridyl- oder Chinoliny-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Benzoyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Naphthoyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Pyridylcarbonyl oder Chinoliny carbonyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylcarbonyl, unsubstituiertes oder im Phenyl durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl- oder Diphenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl, unsubstituiertes oder im Phenylteil gegebenenfalls im Phenyl durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes N-Phenylcarbamoyl oder eine Gruppe der Formel Ia



50 darstellt, in der R<sub>5</sub> Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Mercapto, Amino, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Phenyl, Carboxy, Carbamoyl oder Ureido substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und R<sub>6</sub> C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl bedeutet, R<sub>2</sub> 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch aromatisch gebundenes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder Pyridylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, Carbamoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl oder Carboxy-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenoyl steht, R<sub>4</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder unsubstituiertes Pyridyl, Benzofuranyl, Indolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Benzimidazolyl, Chinolyl oder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Hydroxymethylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy methylen, Carbonyl oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy methylen oder eine direkte Bindung darstellt, X<sub>2</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> Carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-al-

55

kylen, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen oder Hydroxymethyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen darstellt, oder ein Salz davon.

5. 4. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R<sub>1</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Benzoyl, Naphthoyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl, unsubstituiertes Pyridylcarbonyl oder Chinolinylcarbonyl oder eine Gruppe der Formel Ia



darstellt, in der R<sub>5</sub> Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Mercapto, Amino, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Phenyl, Carboxy, Carbamoyl oder Ureido substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und R<sub>6</sub> C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl bedeutet, R<sub>2</sub> 5- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch aromatisch gebundenes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder Pyridylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Carbamoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl oder Carboxy-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkenoyl steht, R<sub>4</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder unsubstituiertes Pyridyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzimidazolyl oder Chinolyl bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Hydroxymethylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy methylen, Carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxymethylen oder eine direkte Bindung darstellt, X<sub>2</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> Carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, oder Hydroxymethyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen darstellt, oder ein Salz davon.

15. 5. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R<sub>1</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Benzoyl oder unsubstituiertes Naphthoyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl bedeutet, R<sub>2</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Carbamoyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, steht, R<sub>4</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl, Pyridyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzimidazolyl oder Chinolyl bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Hydroxymethylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung darstellt, X<sub>2</sub> für eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen, darstellt, oder ein Salz davon.

20. 6. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R<sub>1</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Benzoyl oder unsubstituiertes Naphthoyl bedeutet, R<sub>2</sub> unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff steht, R<sub>4</sub> unsubstituiertes Chinolyl bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen darstellt, X<sub>2</sub> für eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen darstellt, oder ein Salz davon.

25. 7. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-naphthoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

30. 8. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-trifluormethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

35. 9. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

40. 10. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

45. 11. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(1-naphthoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

50. 12. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

55. 13. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-chinolinylcarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

14. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chlor-phenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

15. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(benzyloxycarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

16. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-phenylethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

5 17. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-naphthylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

18. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chinolylmethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

19. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,4-dichlorbenzyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

10 20. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,2-diphenylethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

21. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(phenylcarbamoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

22. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(diphenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

15 23. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-pyridylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

24. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-pyridylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

25. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,3-diphenylpropionyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

20 26. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((3S)-(2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-3-yl)-carbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

27. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-methoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

25 28. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-N,N-dimethylaminobenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

29. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(cis,cis-3,5-dimethylcyclohexylcarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

30 30. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

31. (2S\*,4R\*)-2-Benzyl-1-[2-(5-chlor-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenoxyethyl]-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

32. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

33. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((R)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

40 34. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-N-acetyl-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

35. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((R)-N-acetyl-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

45 36. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-N-(4-carboxamido-butyroyl)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

37. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((R)-N-(4-carboxamido-butyroyl)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

50 38. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-benzoyl-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

39. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

40. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-(3-carboxamido-propionyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

55 41. (2R,4S)- oder (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

42. (2S,4R) und (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-phenethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

43. (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

44. (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

45. (2R,4S)- oder (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-benzyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

46. (2S,4R)- oder (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-benzyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

47. (2R,4S)- oder (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-pyridylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

48. (2R,4S)- oder (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

49. (2S,4R)- und (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

50. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-benzyl-N-carbamoyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

51. (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-phenylpropyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-phenylpropyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-methoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-methoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-methoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-methoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(3-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(3-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(3-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(3-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(4-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(4-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(4-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(4-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,3-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,3-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2,3-dimethoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2,3-dimethoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;







(2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[2-(3-chlorphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(3-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(3-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-chlorbenzyl)-4-piperidinamin;  
 5 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-chlorbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[2-(4-chlorphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[2-(4-chlorphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(4-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(4-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 10 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-methoxynaphth-1-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-methoxynaphth-1-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(3,4-ethylendioxybenzyl)-4-piperidinamin oder  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(3,4-ethylendioxybenzyl)-4-piperidinamin oder je-  
 weils ein Salz davon.

15 52. (2R,4S) und (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-phenethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

53. (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein  
 20 Salz davon.

54. (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

55. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

25 56. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(phenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

57. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,6-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

58. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dibrombenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

30 59. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(9-fluorenyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

60. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-toluoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

61. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-brombenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

35 62. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dihydroxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

63. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-cyanbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

40 64. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

65. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

66. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(9-fluorenyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

45 67. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-methyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

68. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-cyclohexyl-carbamoyl-4-piperidinam-  
 in oder ein Salz davon.

50 69. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-phenyl-carbamoyl-4-piperidinamin  
 oder ein Salz davon.

70. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-phenylethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

55 71. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-N-(2-phenylethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz  
 davon.

72. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-naphthoyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

73. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

5 74. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylcarbonyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

75. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3-indolylcarbonyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

10 76. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-indolylcarbonyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

77. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(5-methoxy-2-indolylcarbonyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

15 78. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(1-naphthoyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

79. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(phenylacetyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

80. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-methoxybenzyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

20 81. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3-(N-acetyl)-indolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

82. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-benzo[b]furanyl)methyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

25 83. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-[(3-methylbenzo[b]thiophen-2-yl)methyl]-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

84. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(5-methoxyindol-3-ylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

30 85. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3-indolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

86. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-phenylcarbamoyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

35 87. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-diphenylmethyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

88. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carbonyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

40 89. (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-methoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

90. (2R\*,4S\*,1'R\*)-N-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

45 91. (2R\*,4S\*,1'R\*)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

92. (2R\*,4S\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

50 93. (2R\*,4S\*,1'R\*)-2-(1'-Hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

94. (2R\*,4S\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)-methyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

55 95. (2R\*,4S\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)-methyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

96. (2R\*,4S\*,)-N-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-benzoyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

97. (2R\*,4S\*)-2-(4-Chlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

98. (2R\*,4S\*)-2-(3,4-Dichlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

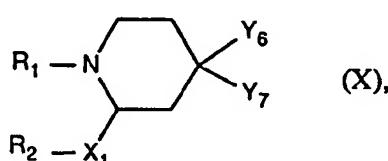
99. (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-phenyl-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

100. (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dichlorbenzoyl)-2-phenyl-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

101. (2R\*,4S\*)-1-(1-Naphthoyl)-2-phenyl-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidineamin

102. (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1-naphthyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon.

103. Ein neues 1-Acylpiperidon der Formel X



25

worin R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aroyl-, Heteroaroyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Aralkanoyl-, Heteroarylalkanoyl-, Aralkoxycarbonyl- oder Arylcarbamoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet, R<sub>2</sub> Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt, X<sub>1</sub> Hydroxymethylen darstellt und Y<sub>6</sub> und Y<sub>7</sub> gemeinsam für Oxo stehen, oder ein Salz davon.

30

104. Eine Verbindung gemäss Anspruch 103 der Formel X, worin R<sub>1</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Benzoyl oder unsubstituiertes Naphthoyl bedeutet, R<sub>2</sub> unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl darstellt X<sub>1</sub> Hydroxymethylen darstellt, und Y<sub>6</sub> und Y<sub>7</sub> gemeinsam für Oxo stehen, oder ein Salz davon.

35

105. (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon.

106. (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Bistrifluormethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)-methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon.

40

107. (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)methyl}-4-piperidon oder ein Salz davon.

108. (2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Bistrifluormethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)-methyl}-4-piperidon oder ein Salz davon.

45

109. (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Bistrifluormethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)-methyl}-4-piperidon oder ein Salz davon.

110. (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(4-methoxyphenyl)methyl}-4-piperidon oder ein Salz davon.

50

111. (2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(4-methoxyphenyl)methyl}-4-piperidon oder ein Salz davon.

112. (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(3-methoxyphenyl)methyl}-4-piperidon oder ein Salz davon.

55

113. (2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(3-methoxyphenyl)methyl)-4-piperidon oder ein

Salz davon.

114. (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(4-trifluormethylphenyl)-methyl}-4-piperidon oder ein Salz davon.

5 115. (2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(4-trifluormethylphenyl)-methyl}-4-piperidon oder ein Salz davon.

10 116. (2R\*,1'R\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)methyl}-4-piperidon oder ein Salz davon.

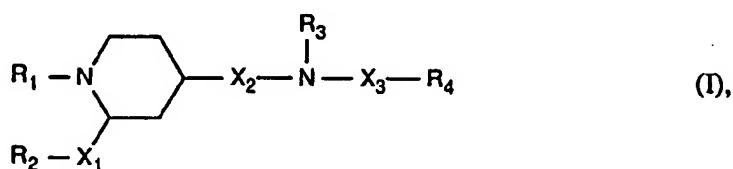
15 117. (2R\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)methyl}-4-piperidon oder ein Salz davon.

118. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 117 zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

19 119. Pharmazeutische Präparate, neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen als pharmazeutischen Wirkstoff enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 und 3 bis 49 in freier Form oder in pharmazeutisch verwendbarer Salzform.

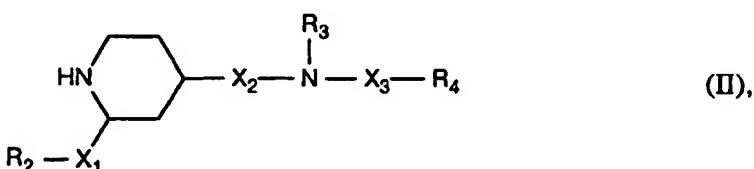
20 120. Pharmazeutische Präparate, neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen als pharmazeutischen Wirkstoff enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 2 und 50 bis 118 in freier Form oder in pharmazeutisch verwendbarer Salzform.

25 121. Verfahren zur Herstellung neuer 1-Acylpiperidinverbindungen der Formel I



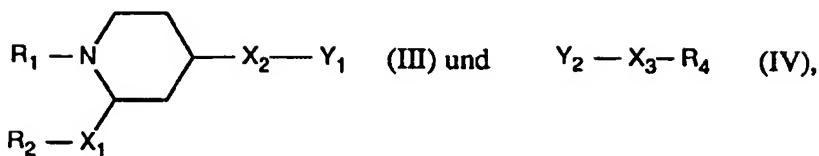
35 40 45

worin R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aralkyl-, Aryloxyalkyl-, Heteroaralkyl-, Aroyl-, Heteroaroyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Aralkanoyl-, Heteroarylalkanoyl- oder Arylcaramoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls N-alkanoylierten  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet, R<sub>2</sub> Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Alkyl, Carbamoyl oder einen gegebenenfalls durch Carboxy oder verestertes oder amidiertes Carboxy substituierten Alkanoyl- oder Alkenoylrest steht, R<sub>4</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder gegebenenfalls partiell hydrierten Heteroarylrest bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Ethylen, eine direkte Bindung, eine gegebenenfalls ketalisierte Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls veretherte Hydroxymethylengruppe darstellt, X<sub>2</sub> für Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> Carbonyl oder einen gegebenenfalls durch Hydroxymethyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder in höherer als der  $\alpha$ -Stellung durch Hydroxy substituierten Alkylenrest darstellt, und ihre Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man a) in eine Verbindung der Formel II



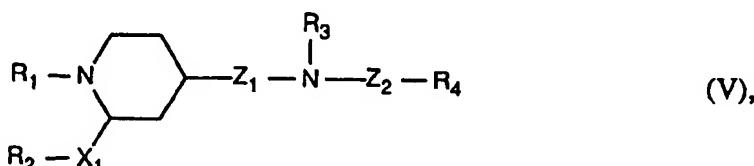
55

worin R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> und X<sub>3</sub> die angegebenen Bedeutungen haben, den Rest R<sub>1</sub> einführt oder b) Verbindungen der Formeln III und IV

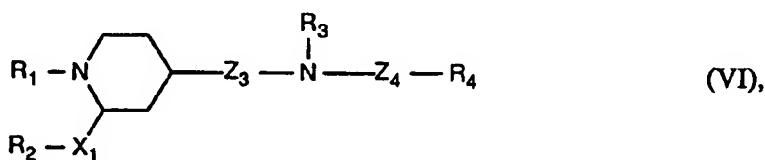


10 worin  $Y_1$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$  und  $Y_2$  Hydroxy, reaktionsfähiges verestertes Hydroxy oder, sofern  $X_3$  für Carbonyl steht, verethertes Hydroxy darstellt oder  $Y_1$  Hydroxy, reaktionsfähig verestertes Hydroxy oder, sofern  $X_2$  Carbonyl bedeutet, verethertes Hydroxy und  $Y_2$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$  darstellt, wobei  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, oder deren Salze miteinander kondensiert oder

15 c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste  $X_2$  und  $X_3$  Alkylen und der andere Alkylen, Carbonyl oder im Falle von  $X_2$  eine direkte Bindung bzw. im Falle von  $X_3$  einen gegebenenfalls durch Hydroxymethyl oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes 20 Alkylenrest darstellt, in einer Verbindung der Formel V

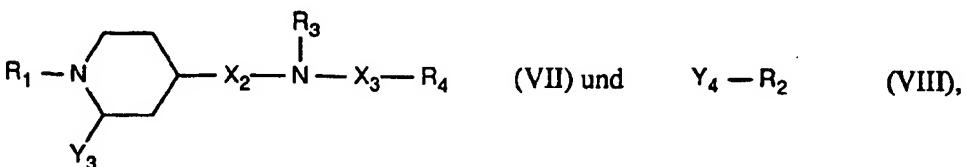


30 worin  $Z_1$  einen in  $\alpha$ -Stellung zur Gruppe  $-N(R_3)-$  durch Oxo oder Hydroxy substituierten Alkylenrest und  $Z_2$  Alkylen, Carbonyl oder einen gegebenenfalls durch Hydroxymethyl oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Alkylenrest bedeutet oder  $Z_1$  Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung und  $Z_2$  in  $\alpha$ -Stellung zur Gruppe  $-N(R_3)-$  durch Oxo oder Hydroxy substituierten Alkylenrest darstellt und  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, oder in einem Salz davon die Oxo- bzw. Hydroxygruppe in  $\alpha$ -Stellung zur Gruppe  $-N(R_3)-$  reduktiv durch Wasserstoff ersetzt bzw. in einer Verbindung der Formel VI



40 worin  $Z_3$  einen Rest der Formel  $-C(R_a)=C(R_b)-$  und  $Z_4$  Alkylen, Carbonyl oder einen gegebenenfalls durch Hydroxymethyl oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Alkylenrest bedeutet oder  $Z_3$  Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung und  $Z_4$  einen Rest der Formel  $-C(R_a)=C(R_b)-$  bedeutet, wobei  $R_a$  und  $R_b$  jeweils Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten, den Rest der Formel  $-C(R_a)=C(R_b)-$  durch Reduktion der Doppelbindung zu dem entsprechenden Rest  $-CH(R_a)-CH(R_b)-$  reduziert oder

45 d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $X_1$  eine Carbonyl- oder Hydroxymethylengruppe bedeutet, Verbindungen der Formeln VII und VIII

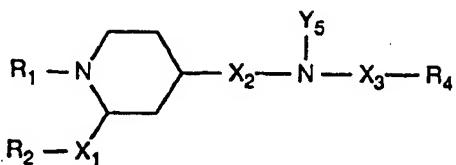


55 worin einer der Reste  $Y_3$  und  $Y_4$  Formyl oder eine gegebenenfalls anhydridisierte oder veresterte Carboxygruppe und der andere einen metallischen Rest darstellt und  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, miteinander kondensiert oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  für Wasserstoff steht, aus einer Verbindung

der Formel IX

5

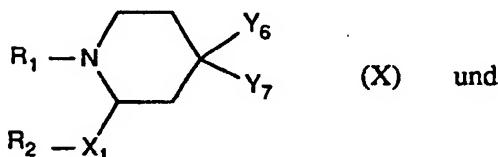


(IX),

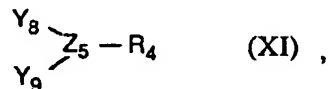
10

worin  $Y_5$  eine Aminoschutzgruppe bedeutet und  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, oder aus einem Salz davon die Gruppe  $Y_5$  abspaltet oder  
f) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $X_3$  Alkylen bedeutet, Verbindungen der Formeln X und XI

15



(X) und



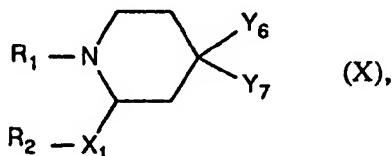
20

worin  $Y_6$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$ ,  $Y_7$  Wasserstoff,  $Y_8$  und  $Y_9$  gemeinsam Oxo und  $Z_5$  einen  $X_3$  entsprechenden Alkanylidenrest bedeuten oder  $Y_6$  und  $Y_7$  gemeinsam Oxo,  $Y_8$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$ ,  $Y_9$  Wasserstoff und  $Z_5$  einen Rest  $X_3$  darstellt, unter reduzierenden Bedingungen mit einander kondensiert und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Isomerengemisch in die Komponenten auf trennt und das jeweils bevorzugte Isomere abtrennt und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder eine verfahrensgemäß erhältliches Salz in die entsprechende freie Verbindung überführt.

30

## 122. Verfahren zur Herstellung neuer 1-Acylpiperidone der Formel X

35

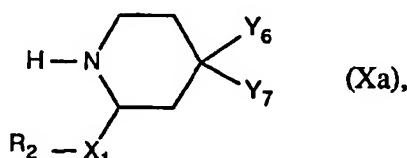


(X),

40

worin  $R_1$  einen gegebenenfalls substituierten Aroyl-, Heteroaryl-, Cycloalkylcarbonyl-, Aralkanoyl-, Heteroarylalkanoyl-, Aralkoxycarbonyl- oder Arylcarbamoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet,  $R_2$  Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt,  $X_1$  Hydroxymethylen darstellt und  $Y_6$  und  $Y_7$  gemeinsam für Oxo stehen, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Xa

45



(Xa),

50

mit einem den Rest  $R_1$  einführendem Mittel kondensiert und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Isomerengemisch in die Komponenten auf trennt und das jeweils bevorzugte Isomere abtrennt und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder eine verfahrensgemäß erhältliches Salz in die entsprechende freie Verbindung überführt.

123. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 118 für die Herstellung eines für die Behandlung von Erkrankungen, bei deren Entstehung Substanz P eine wesentliche Rolle spielt, bestimmten Arzneimittels.

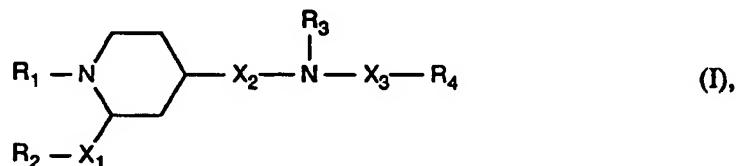
5

### Patentansprüche

#### Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : GR, ES

10 1. Verfahren zur Herstellung neuer 1-Acylpiperidinverbindungen der Formel I

15



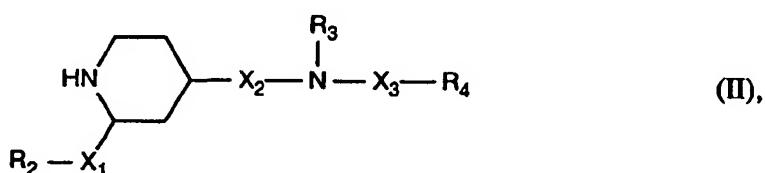
20

worin R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aralkyl-, Aryloxyalkyl-, Heteroaralkyl-, Aroyl-, Heteroaroyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Aralkanoyl-, Heteroarylalkanoyl- oder Arylcaramoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls N-alkanoylierten  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet, R<sub>2</sub> Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Alkyl, Carbamoyl oder einen gegebenenfalls durch Carboxy oder verestertes oder amidiertes Carboxy substituierten Alkanoyl- oder Alkenoylrest steht, R<sub>4</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder gegebenenfalls partiell hydrierten Heteroarylrest bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Ethylen, eine direkte Bindung, eine gegebenenfalls ketalsierte Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls veretherte Hydroxymethylengruppe darstellt, X<sub>2</sub> für Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> Carbonyl oder einen gegebenenfalls durch Hydroxymethyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder in höherer als der  $\alpha$ -Stellung durch Hydroxy substituierten Alkylenrest darstellt, und Ihre Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man a) in eine Verbindung der Formel II

25

30

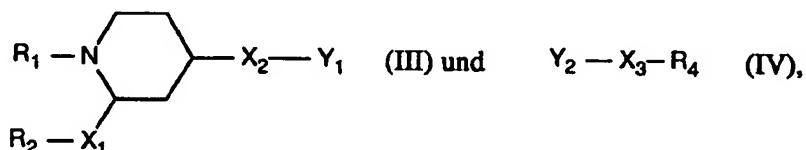
35



40

worin R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> und X<sub>3</sub> die angegebenen Bedeutungen haben, den Rest R<sub>1</sub> einführt oder  
b) Verbindungen der Formeln III und IV

45



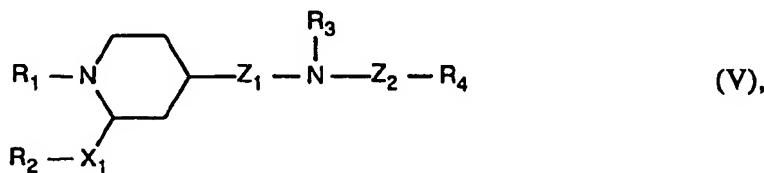
50

worin Y<sub>1</sub> eine Gruppe der Formel -N(R<sub>3</sub>)-H und Y<sub>2</sub> Hydroxy, reaktionsfähig verestertes Hydroxy oder, sofern X<sub>3</sub> für Carbonyl steht, verethertes Hydroxy darstellt oder Y<sub>1</sub> Hydroxy, reaktionsfähig verestertes Hydroxy oder, sofern X<sub>2</sub> Carbonyl bedeutet, verethertes Hydroxy und Y<sub>2</sub> eine Gruppe der Formel -N(R<sub>3</sub>)-H darstellt, wobei R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> und X<sub>3</sub> die angegebenen Bedeutungen haben, oder deren Salze miteinander kondensiert oder

55

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste X<sub>2</sub> und X<sub>3</sub> Alkylen und der andere Alkylen, Carbonyl oder im Falle von X<sub>2</sub> eine direkte Bindung bzw. im Falle von X<sub>3</sub> einen gegebenenfalls durch Hydroxymethyl oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Alkylenrest darstellt, in einer Verbindung der Formel V

5

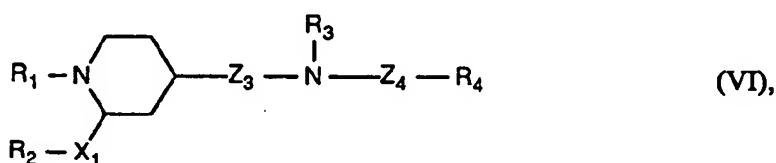


10

worin  $Z_1$  einen in  $\alpha$ -Stellung zur Gruppe  $-N(R_3)$ - durch Oxo oder Hydroxy substituierten Alkylenrest und  $Z_2$  Alkylen, Carbonyl oder einen gegebenenfalls durch Hydroxymethyl oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Alkylenrest bedeutet oder  $Z_1$  Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung und  $Z_2$  in  $\alpha$ -Stellung zur Gruppe  $-N(R_3)$ - durch Oxo oder Hydroxy substituierten Alkylenrest darstellt und  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, oder in einem Salz davon die Oxo- bzw. Hydroxygruppe in  $\alpha$ -Stellung zur Gruppe  $-N(R_3)$ - reduktiv durch Wasserstoff ersetzt bzw. in einer Verbindung der Formel VI

15

20



25

worin  $Z_3$  einen Rest der Formel  $-C(R_a)=C(R_b)$ - und  $Z_4$  Alkylen, Carbonyl oder einen gegebenenfalls durch Hydroxymethyl oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Alkylenrest bedeutet oder  $Z_3$  Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung und  $Z_4$  einen Rest der Formel  $-C(R_a)=C(R_b)$ - bedeutet, wobei  $R_a$  und  $R_b$  jeweils Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten, den Rest der Formel  $-C(R_a)=C(R_b)$ - durch Reduktion der Doppelbindung zu dem entsprechenden Rest  $-CH(R_a)-CH(R_b)$ - reduziert oder

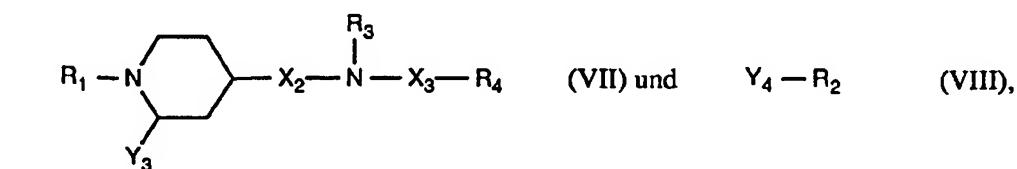
30

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $X_1$  eine Carbonyl- oder Hydroxymethylengruppe bedeutet, Verbindungen der Formeln VII und VIII

40

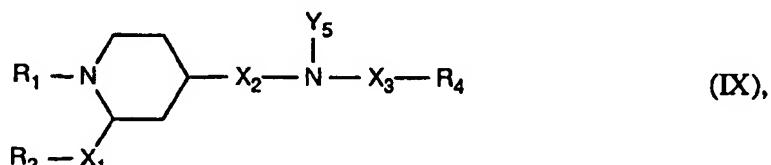
45

50



worin einer der Reste  $Y_3$  und  $Y_4$  Formyl oder eine gegebenenfalls anhydridisierte oder veresterte Carboxygruppe und der andere einen metallischen Rest darstellt und  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, miteinander kondensiert oder

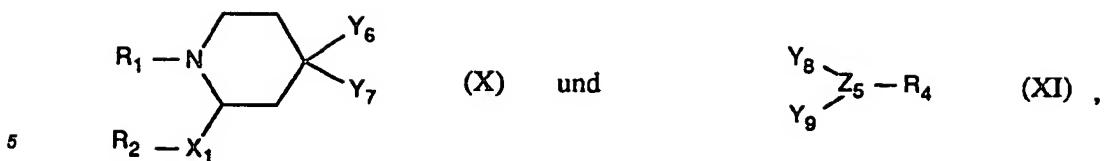
e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  für Wasserstoff steht, aus einer Verbindung der Formel IX



55

worin  $Y_5$  eine Aminoschutzgruppe bedeutet und  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  und  $X_3$  die angegebenen Bedeutungen haben, oder aus einem Salz davon die Gruppe  $Y_5$  abspaltet oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $X_3$  Alkylen bedeutet, Verbindungen der Formeln X und XI



10 worin  $Y_6$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$ ,  $Y_7$  Wasserstoff,  $Y_8$  und  $Y_9$  gemeinsam Oxo und  $Z_5$  einen  $X_3$  entsprechenden Alkanylidenrest bedeuten oder  $Y_6$  und  $Y_7$  gemeinsam Oxo,  $Y_8$  eine Gruppe der Formel  $-N(R_3)-H$ ,  $Y_9$  Wasserstoff und  $Z_5$  einen Rest  $X_3$  darstellt, unter reduzierenden Bedingungen mit einander kondensiert und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Isomerengemisch in die Komponenten auf trennt und das jeweils bevorzugte Isomere abtrennt und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder eine verfahrensgemäss erhältliches Salz in die entsprechende freie Verbindung überführt.

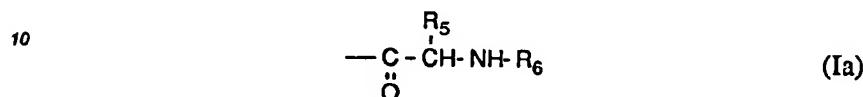
15

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  einen unsubstituierten oder im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Diphenyl-, Naphthyl- oder Fluorenylniederalkylrest, einen unsubstituierten oder im Phenylteil durch Halogen und/oder Triazolyl substituierten Phenoxylniederalkylrest, einen als Heteroarylrest 6-gliedriges monocyclisches oder aus einem 6-gliedrigen und einem 5- oder 6-gliedrigen Ring aufgebautes bicyclisches Azaheteroaryl aufweisenden Heteroarylrest, einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Diniederalkylamino, Halogen, Cyano und/oder Trifluormethyl substituierten Benzoyl-, Naphthoyl-, Fluorenyl oder 3- bis 8-gliedrigen Cycloalkylcarbonylrest, einen unsubstituierten oder im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl- oder Diphenylniederalkanoylrest, einen als Heteroarylrest 6-gliedriges monocyclisches oder aus einem 6-gliedrigen und einem oder zwei 5- oder 6-gliedrigen Ring(en) aufgebautes bi- oder tricyclisches Azaheteroaryl aufweisenden Heteroarylrest, einen unsubstituierten oder im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl- oder N-Phenylcarbamoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten, in der Natur als Peptidbaustein vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet,  $R_2$  5- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch aromatisch gebundenes Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder 6-gliedrigen monocyclischen Azaheteroarylrest darstellt,  $R_3$  für Wasserstoff, Niederalkyl, Carbamoyl, Niederalkanoyl, Carboxylniederalkanoyl oder Carboxylniederalkenoyl, Niederalkoxycarbonylniederalkyl, Carbamoylniederalkanoyl, N-Mono- oder N,N-Di-Niederalkylcarbamoylniederalkanoyl, N-Cycloalkylcarbamoylniederalkanoyl oder N-Phenylcarbamoylniederalkanoyl steht,  $R_4$  einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder Pyridylrest oder einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl C-substituierten und gegebenenfalls durch Niederalkanoyl N-substituierten, aus einem gegebenenfalls partiell hydrierten 5- oder 6-gliedrigen Mono- oder Diaza- oder Oxaheteroarylrest sowie einem 6-gliedrigen Arylrest aufgebauten Heteroarylrest bedeutet,  $X_1$  Methylen, Ethylen, eine gegebenenfalls mit einem Niederalkanol oder einem Niederalkandiol katalisierte Carbonylgruppe, eine gegebenenfalls mit einem Niederalkanol veretherte Hydroxymethylengruppe oder eine direkte Bindung darstellt,  $X_2$  für Carbonyl, Niederalkylen oder eine direkte Bindung steht und  $X_3$  Carbonyl, Oxoniederalkylen, Oxo(aza)niederalkylen oder einen unsubstituierten oder durch Phenyl oder in 1-, 2- oder, sofern vorhanden, 3-Stellung zum N-Atom durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl oder Hydroxymethyl substituierten Niederalkylenrest darstellt, oder ein Salz davon herstellt.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  unsubstituiertes oder im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl- oder Diphenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, unsubstituiertes oder im Phenyl durch Halogen und/oder Triazolyl substituiertes Phenoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Pyridyl- oder Chinolinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Benzoyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Naphthoyl, unsubstituiertes oder

55

durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Pyridylcarbonyl oder Chinolinylcarbonyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes 5-bis 7-gliedriges Cycloalkylcarbonyl, unsubstituiertes oder im Phenyl durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl- oder Diphenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl, w unsubstituiertes oder im Phenylteil gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Diniederalkylamino, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes N-Phenylcarbamoyl oder eine Gruppe der Formel Ia



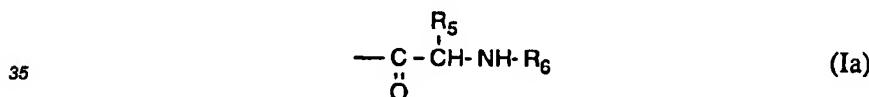
15 darstellt, in der R<sub>6</sub> Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Mercapto, Amino, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Phenyl, Carboxy, Carbamoyl oder Ureido substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und R<sub>6</sub> C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl bedeutet, R<sub>2</sub> 5- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch aromatisch gebundenes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder Pyridylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, Carbamoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl oder Carboxy-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenoyl steht, R<sub>4</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder unsubstituiertes Pyridyl, Benzofuranyl, Indolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Benzimidazolyl, Chinolyl oder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Hydroxymethylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxymethylen, Carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxymethylen oder eine direkte Bindung darstellt, X<sub>2</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> Carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen oder Hydroxymethyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen darstellt, oder ein Salz davon herstellt.

20

25

30

4. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R<sub>1</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Benzoyl, Naphthoyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl, unsubstituiertes Pyridylcarbonyl oder Chinolinylcarbonyl oder eine Gruppe der Formel Ia



40 darstellt, in der R<sub>6</sub> Wasserstoff, unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Mercapto, Amino, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Phenyl, Carboxy, Carbamoyl oder Ureido substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und R<sub>6</sub> C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl bedeutet, R<sub>2</sub> 5- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder einen unsubstituierten oder durch aromatisch gebundenes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder Pyridylrest darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, Carbamoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl oder Carboxy-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenoyl steht, R<sub>4</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder unsubstituiertes Pyridyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzimidazolyl oder Chinolyl bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen, Hydroxymethylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxymethylen, Carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxymethylen oder eine direkte Bindung darstellt, X<sub>2</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> Carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, oder Hydroxymethyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen darstellt, oder ein Salz davon herstellt.

45

50

55

5. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R<sub>1</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Benzoyl oder unsubstituiertes Naphthoyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoyl bedeutet, R<sub>2</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Carbamoyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, steht, R<sub>4</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl, Pyridyl, Benzofuranyl,

Indolyl, Benzimidazolyl oder Chinolyl bedeutet,  $X_1$  Methylen, Hydroxymethylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung darstellt,  $X_2$  für eine direkte Bindung steht und  $X_3$  C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen, darstellt, oder ein Salz davon herstellt.

- 5 6. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R<sub>1</sub> unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Benzoyl oder unsubstituiertes Naphthoyl bedeutet, R<sub>2</sub> unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl darstellt, R<sub>3</sub> für Wasserstoff steht, R<sub>4</sub> unsubstituiertes Chinolyl bedeutet, X<sub>1</sub> Methylen darstellt, X<sub>2</sub> für eine direkte Bindung steht und X<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen darstellt, oder ein Salz davon herstellt.
- 10 7. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-naphthoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 15 8. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-trifluormethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 20 9. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 10 10. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 25 11. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(1-naphthoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
12. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 30 13. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-chinoliny carbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
14. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chlor-phenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 35 15. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(benzyloxycarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
16. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-phenylethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 40 17. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-naphthylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
18. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chinolylmethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 45 19. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,4-dichlorbenzyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
20. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,2-diphenylethyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 50 21. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(phenylcarbamoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 55 22. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(diphenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
23. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-pyridylace-

tyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

24. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-pyridylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

5 25. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,3-diphenylpropionyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

10 26. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((3S)-(2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-3-yl)-carbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

15 27. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-methoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

20 28. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-N,N-dimethylaminobenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

25 29. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(cis,cis-3,5-dimethylcyclohexylcarbonyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

30 30. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis(trifluormethyl)-benzyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

35 31. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2S\*,4R\*)-2-Benzyl-1-[2-(5-chlor-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenoxyethyl]-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

36 32. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

40 33. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((R)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

34. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-N-acetylphenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

45 35. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((R)-N-acetylphenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

36. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((S)-N-(4-carboxamido-but yroyl)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

40 37. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-((R)-N-(4-carboxamido-but yroyl)-phenylalanyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

38. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-benzoyl-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

45 39. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

40 40. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-(3-carboxamido-propionyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

55 41. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R,4S)- oder (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

42. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2S,4R) und (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-phenethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

43. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

44. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

5 45. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R,4S)- oder (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-benzyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

10 46. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2S,4R)- oder (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-benzyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

47. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R,4S)- oder (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-pyridylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

15 48. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R,4S)- oder (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

49. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2S,4R) und (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

20 50. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R<sup>a</sup>,4S<sup>a</sup>)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-benzyl-N-carbamoyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

51. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-phenylpropyl)-4-piperidinamin;

25 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-phenylpropyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-methoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-methoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;

30 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-methoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-methoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;

35 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;

40 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(3-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(3-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(3-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(3-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(3-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;

45 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-trifluormethylbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(4-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(4-trifluormethylphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(4-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;

50 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(4-trifluormethylphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,3-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,3-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;

55 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2,3-dimethoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-[3-(2,3-dimethoxyphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-piperidinamin;







(2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3,4-ethylendioxybenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(indol-2-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(indol-2-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(indol-3-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 5 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(indol-3-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(chinolin-2-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(chinolin-2-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(chinolin-3-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 10 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(chinolin-3-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(2-chlorbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(2-chlorbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 15 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(2-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(2-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(3-chlorbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(3-chlorbenzyl)-4-piperidinamin;  
 20 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[2-(3-chlorphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[2-(3-chlorphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(3-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(3-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-chlorbenzyl)-4-piperidinamin;  
 25 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-chlorbenzyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[2-(4-chlorphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[2-(4-chlorphenyl)ethyl]-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(4-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-[3-(4-chlorphenyl)propyl]-4-piperidinamin;  
 30 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-methoxynaphth-1-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(4-methoxynaphth-1-ylmethyl)-4-piperidinamin;  
 (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(3,4-ethylendioxybenzyl)-4-piperidinamin oder  
 (2S,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)-N-(3,4-ethylendioxybenzyl)-4-piperidinamin oder je-  
 weils ein Salz davon herstellt.

35 52. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R,4S) und (2R,4R)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(2-phenethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

53. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

40 54. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R,4S)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

55. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,4-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

45 56. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(phenylacetyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

57. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2,6-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

50 58. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dibrombenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

59. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(9-fluorenyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

55 60. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-toluoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

61. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-brombenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 5 62. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dihydroxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
63. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3-cyanbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 10 64. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(2-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
65. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 15 66. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(9-fluorenyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
67. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-methyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 20 68. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-cyclohexylcarbamoyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
69. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-N-phenylcarbamoyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 25 70. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-phenylethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
71. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl)-N-(2-phenylethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 30 72. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-naphthoyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
73. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3,5-dimethylbenzoyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 35 74. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(4-chinolylcarbonyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
75. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3-indolylcarbonyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 40 76. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-indolylcarbonyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
77. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(5-methoxy-2-indolylcarbonyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 45 78. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(1-naphthoyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
79. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(phenylacetyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
- 50 80. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-methoxybenzyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.
81. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlor-

benzoyl)-N-(3-(N-acetyl)-indolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

82. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(2-benzo[b]furanylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

83. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-[(3-methylbenzo[b]thiophen-2-ylmethyl]-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

84. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(5-methoxyindol-3-ylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

85. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3-Indolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

86. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-phenylcarbamoyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

87. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-diphenylmethyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

88. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(3,5-dichlorbenzoyl)-N-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carbonyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

89. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-Benzyl-1-(4-methoxybenzoyl)-N-(4-chinolylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

90. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*,1'R\*)-N-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

91. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*, 1'R\*)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

92. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

93. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*,1'R\*)-2-{1'-Hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl}-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

94. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)-methyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

95. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*,1'S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-{1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)-methyl}-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

96. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*,)-N-Benzyl-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-benzoyl-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

97. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-(4-Chlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

98. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-2-(3,4-Dichlorbenzyl)-1-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

99. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-phenyl-N-(4-chinolinylmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

100. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dichlorbenzoyl)-2-phenyl-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

101. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-1-(1-Naphthoyl)-2-phenyl-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidineamin

102. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1-naphthyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin oder ein Salz davon herstellt.

103. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2-naphthyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-methoxyphenylmethyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(3-methoxyphenylmethyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-nitrobenzyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-trifluormethylphenylmethyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2,4-dichlorphenylmethyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2-phenylethyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2-phenylethene)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-benzoyl-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-chlorbenzoyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2-naphthyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-methoxybenzyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(3-methoxybenzyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-nitrobenzyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2,4-dichlorbenzyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2-phenylethyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

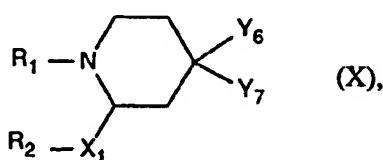
(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(2-phenylethene)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin;

(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(benzoylmethyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin

oder

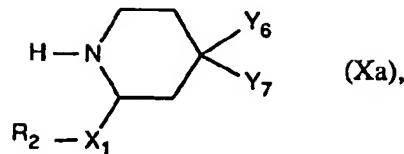
(2R\*,4S\*)-1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(4-chlorbenzoylmethyl)-N-(4-chinolinmethyl)-4-piperidinamin oder jeweils ein Salz davon herstellt.

104. Verfahren zur Herstellung neuer 1-Acylpiperidone der Formel X



45

worin R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aroyl-, Heteroaroyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Aralkanoyl-, Heteroarylaalkanoyl-, Aralkoxycarbonyl- oder Arylcarbamoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet, R<sub>2</sub> Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt, X<sub>1</sub> Hydroxymethylen darstellt und Y<sub>6</sub> und Y<sub>7</sub> gemeinsam für Oxo stehen, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Xa



mit einem den Rest  $R_1$  einführendem Mittel kondensiert und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Isomerengemisch in die Komponenten auf trennt und das jeweils bevorzugte Isomere abtrennt und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder eine verfahrensgemäß erhältliches Salz in die entsprechende freie Verbindung überführt.

105. Verfahren gemäß Anspruch 104 zur Herstellung von Verbindungen der Formel X, worin  $R_1$  unsubstituiertes oder durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Benzoyl oder unsubstituiertes Naphthoyl bedeutet,  $R_2$  unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Phenyl darstellt  $X_1$ , Hydroxymethylen darstellt, und  $Y_6$  und  $Y_7$  gemeinsam für Oxo stehen, und ihrer Salze.

106. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'R^*)$ -1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-phenyl-methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

107. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'R^*)$ -1-(3,5-Bistrifluormethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

108. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'R^*)$ -1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

109. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'S^*)$ -1-(3,5-Bistrifluormethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlorphenyl)methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

110. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'R^*)$ -1-(3,5-Bistrifluormethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(3,4-dichlorphenyl)-methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

111. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'R^*)$ -1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-methoxyphenyl)methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

112. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'S^*)$ -1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-methoxyphenyl)methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

113. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'R^*)$ -1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(3-methoxyphenyl)methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

114. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'S^*)$ -1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(3-methoxyphenyl)methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

115. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'R^*)$ -1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-trifluormethylphenyl)methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

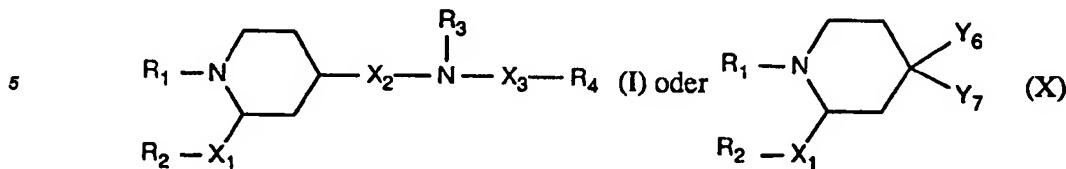
116. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'S^*)$ -1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-trifluormethylphenyl)methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

117. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'R^*)$ -1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)-methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

118. Verfahren gemäß Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass man  $(2R^*,1'S^*)$ -1-(3,5-Dimethylbenzoyl)-2-(1'-hydroxy-1'-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)-methyl)-4-piperidon oder ein Salz davon herstellt.

119. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates, dadurch gekennzeichnet, dass man eine

## 1-Acylpiperidinverbindung der Formel I oder X



10       worin R<sub>1</sub> in Formel I einen gegebenenfalls substituierten Aralkyl-, Aryloxyalkyl-, Heteroaralkyl-, Aroyl-,  
Heteroaroyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Aralkanoyl-, Heteroarylalkanoyl-, Aralkoxycarbonyl- oder  
Arylcaramoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder  
Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten  $\alpha$ -Aminosäure bedeutet, R<sub>2</sub> Cycloalkyl oder einen gegebenen-  
falls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt bzw. in Formel X einen gegebenenfalls substituier-  
ten Aroyl-, Heteroaroyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Aralkanoyl-, Heteroarylalkanoyl-, Aralkoxycarbonyl- oder  
Arylcaramoylrest oder den Acylrest einer gegebenenfalls durch Niederalkanoyl oder  
Carbamoylniederalkanoyl N-substituierten  $\alpha$ -Aminosäure, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Alkyl, Carbamoyl oder ei-  
nen gegebenenfalls durch Carboxy oder verestertes oder amidiertes Carboxy substituierten Alkanoyl-  
oder Alkenoylrest steht, R<sub>4</sub> einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder gegebenenfalls partiell hydrier-  
ten Heteroarylrest bedeutet, X<sub>1</sub> in Formel I Methylen, Ethylen, eine direkte Bindung, eine gegebenenfalls  
ketallisierte Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls veretherte Hydroxymethylengruppe bzw. in For-  
mel X Hydroxymethylen darstellt, X<sub>2</sub> für Alkylen, Carbonyl oder eine direkte Bindung steht, X<sub>3</sub> Carbonyl,  
Oxoniederalkylen, Oxo(aza)niederalkylen oder einen gegebenenfalls durch Phenyl, Hydroxymethyl, ge-  
gebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder in höherer als der  $\alpha$ -Stellung durch Hydroxy sub-  
stituierten Alkylenrest darstellt und Y<sub>6</sub> und Y<sub>7</sub> gemeinsam für Oxo stehen, oder ein pharmazeutisch ver-  
wendbares Salz davon mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt.

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 92 81 0594

## EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

| Kategorie  | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile | Betitl.<br>Anspruch                              | KLASSIFIKATION DER<br>ANMELDUNG (Int. Cl.5)     |
|--|--|--|---|
| A  | EP-A-0 428 434 (SANOFI S.A) compounds<br>of formula (I)<br>-----                   | 1-123  | C 07 D 211/26<br>A 61 K 31/445<br>C 07 D 401/06 |
| RECHERCHIERTE<br>SACHGEBiete (Int. Cl.5)   |  |  |   |
| C 07 D<br>A 61 K   |  |  |   |
| UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE   |  |  |   |
| <p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche:<br/>Unvollständig recherchierte Patentansprüche:<br/>Nicht recherchierte Patentansprüche:<br/>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p style="text-align: center;">siehe Seite -C-</p>   |  |  |   |
| Recherchenort<br><b>DEN HAAG</b>   |  | Abschlußdatum der Recherche<br><b>16-12-1992</b> | Prüfer<br><b>GETTINS M.P.</b>                   |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN   |  |  |   |
| <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet<br/>       Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie<br/>       A : technologischer Hintergrund<br/>       O : nichtschriftliche Offenbarung<br/>       P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze<br/>       E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br/>       D : in der Anmeldung angeführtes Dokument<br/>       L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument<br/>       &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p> |  |  |   |



EP 92 81 0594

-C-

Da die Ansprüche aufgrund der zahlreichen, in ihrem Umfang unbegrenzten Definitionen derart gross ist, war eine sinnvolle Recherche nur auf der Grundlage der durch Beispiele belegten Verbindungen und deren gerechtfertiger Verallgemeinerung durchführbar. ...